FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963 N° 69

TITRE DE LA THÈSE

Considérations à propos d'une Observation d'Aspergillose Pulmonaire Primitive Généralisée à forme Pseudo-Tuberculeuse.

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon et soutenue publiquement le 29 Avril 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel

né le 2 Mars 1925

à AMBATOFINANDRAHANA (Madagascar)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550014_0032

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963 N° 69

TITRE DE LA THÈSE

Considérations à propos d'une Observation d'Aspergillose Pulmonaire Primitive Généralisée à forme Pseudo-Tuberculeuse.

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon et soutenue publiquement le 29 Avril 1963 pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel

né le 2 Mars 1925

à AMBATOFINANDRAHANA (Madagascar)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

M.J. LEPINE : Doyen Honoraire
Membre de l'Institut

M.H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie A.
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygièn mentale.
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgi opératoire.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vascu-laires.
CROIZAT	Clinique Médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique et matière médical
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du Travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-phonologie.

MM.	PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
	THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie & allergologie.
	BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie.
	CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres
	DARGENT	Cancérologie.
	GUICHARD	Anatomie pathologique
	GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
	LATARJET	Anatomie.
	PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
	GIRARD Marcel	Thérapeutique.
	VACHON	Pathologie médicale.
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
	PAPILLON	Radiologie.
	JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie & écologie sociale.
	MONNET	Bactériologie.
	BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
	CHATONNET	Physiologie B.
	GUINET	Clinique endocrinologique.
	TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique.
	FREIDEL	Clinique stomatologique.
	MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infa tile.
	DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceut que.
	X...	Histologie et embryologie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	BERTOYE	Bactériologie
	CIER J. François	Physiologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	ROMAN	Parasitologie
	CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
	PERROT	Chimie organique et toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine

MM.	FEROLDI	Anatomie pathologique
	CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale.
	DUROUX	Anatomie
	BRETTE	Thérapeutique
	DUMONT	Histologie
	THIVOLET	Hygiène
	GARIN	Parasitologie
	MORET	Physique
	BOUCHET	Anatomie
	TOMMASI	Anatomie pathologique
	RIFFAT	Hygiène
	JOUVET	Pathologie expérimentale

Pharmacie

MM.	ODDOUX	Botanique et cryptogamie
	MALLEIN	Chimie analytique
	GRAS	Chimie biologique
	PEYRIN	Physique.

AGREGES EN EXERCICE

MM.	PONT	Médecine générale.
	VIGNON	Médecine générale.
	REVOL	Médecine générale.
	PLAUCHU	Médecine générale.
	TRAEGER	Médecine générale.
	MARION P.	Chirurgie générale.
	MICHAUD	Chirurgie générale.
	JAUBERT-de-BEAUJEU	Chirurgie générale.
	SAUTOT	Chirurgie générale.
	GUILLEMIN	Chirurgie générale.
	BURTHIAULT	Obstétrique.
	GIGNOUX	Oto-Rhino-Laryngologie.
	FRANCOIS	Pédiatrie.
	DEVIC	Médecine générale.
	DESPIERRES	Médecine générale.
	DE MOURGUES	Chirurgie générale.
	FRANCILLON	Chirurgie générale.
	SAUBIER	Chirurgie générale.
	COLOMB	Dermatologie.
	COLIN	Médecine Légale.
	TOLOT F	Médecine du travail.
	GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie.
	SCHOTT	Neuro-Psychiatrie.
	DUMONT	Obstétrique.
	BONAMOUR	Ophtalmologie.
	DURAND	Urologie.
	GARDE	Médecine générale.
	PERRIN	Médecine générale.
	LARBRE	Médecine générale.
	MORNEX	Médecine générale.
	NORMAND	Médecine générale.
	MARET	Chirurgie générale.
	DESCOTES	Chirurgie générale.
	CHASSARD	Electro-radiologie.
	ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
	HUGONNIER	Ophtalmologie.
	FAYSSE	Orthopédie.
	GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie.
	KALB	Pneumo-Phtisiologie

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. GALY

Assesseurs : MM. JAUBERT DE BEAUJEU
C.G. DESPIERRES
J. LEDRU

A MON PERE
A MA MERE

Je les remercie de leurs grands sacrifices.
Que ce travail soit pour eux un faible témoignage
de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS
Le Pasteur ANDRIAMAMPIHANTONA
RAFIRINGA ZAFIMANANTSOA

Leur vie restera pour moi un exemple.

A mon Oncle RATSIMAMAO RAFIRINGA

Avec ma reconnaissance et mon estime

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

Qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de toute mon affection.

A MON FRERE ET A MES SOEURS

A TOUS LES MIENS

A Monsieur H. RAVEAU
Agrégé de l'Université
Directeur du C.R.O.U. (Grenoble)

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de ma profonde gratitude.

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. GALY

Professeur de physio-pathologie des voies respiratoires.

Qui nous a fait le très grand honneu
d'accepter la présidence de cette thèse.

Avec le témoignage de notre respectu
euse admiration.

A Monsieur le Professeur J. LEDRU

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
(Grenoble)

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous sommes très heureux de le remercier pour l'enseignement qu'il nous a donné et pour la sympathie bienveillante dont il a toujours usé envers nous.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé M. JAUBERT-DE-BEAUJEU
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé C.G. DESPIERRES
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur J. LEDRU
Professeur de Clinique Médicale (Grenoble)

Ils ont accepté avec bienveillance de constituer notre Jury de thèse.

Qu'ils soient assurés de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DES FACULTES ET HOPITAUX DE GRENOBLE

Nous les remerçions pour les connaissances qu'ils nous ont aidé à acquérir.

A Monsieur le Docteur P. COUDERC

Professeur Agrégé d'Anatomie
Pathologique à la Faculté de
Médecine de GRENOBLE.

Que nous sommes heureux de remercier pour l'intérêt qu'il a bien voulu apporter à ce travail et pour l'aide précieuse qu'il nous a accordée en nous confiant les résultats de son examen anatomique.

A Monsieur le Docteur R. LACOUR

Ancien Chef de Clinique, Chirurgien de l'Hôpital de Bourgoin.

Il n'a ménagé ni son temps, ni sa patience pour nous initier à l'art chirurgical.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur A. SOURD
Médecin de l'Hôpital de Bourgoin

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre estime.

A Monsieur CLARARD
Docteur en Pharmacie
Pharmacien Chef de l'Hôpital de Bourgoin

En souvenir de son accueil chaleureux.

A Monsieur le Docteur J. MENEAULT
Chirurgien de l'Hôpital d'Oyonnax.

A Monsieur le Docteur H. ALLIGIER
Médecin de l'Hôpital d'Oyonnax

En souvenir d'un agréable semestre.

- P L A N -

	Pages
Introduction	I
Rappel historique.....	2
Rappel de différents essais de classification.....	4
Observation anatomo-clinique personnelle.....	8
Données étiologiques.....	20
Etude anatomo-pathologique.....	23
Etude clinique.....	32
Etude radiologique.....	38
Evolution	4I
Essai de synthèse anatomo-clinique.....	44
Diagnostic.....	46
Pathogénie.....	52
Traitements.....	55
Conclusions.....	58
Bibliographie.....	60

§

- I N T R O D U C T I O N -

S'il est dans le cadre nosologique des maladies bizarres dans leurs manifestations, capricieuses dans leur marche, difficiles à diagnostiquer comme à traiter, l'aspergillose broncho-pulmonaire en représente un exemple encore digne d'intérêt malgré de multiples publications récentes.

Cette mycose pulmonaire a été considérée comme une maladi rare jusqu'à ces dernières années où, sous l'influence sans doute de l'antibiothérapie, sa fréquence s'est accrue notablement.

Cependant, si la plupart des observations publiées ont trait à des formes localisées, plus connues sous le nom d'aspergillome bronchectasiant, les cas d'aspergillose pulmonaire primitive généralisées restent exceptionnelle. C'est pourquoi nous rapportons l'observation anatomo-clinique d'un cas d'aspergillose pulmonaire primitive bilatérale dans le présent travail.

Après un bref rappel historique, nous essayerons de regrouper les diverses classifications selon la préoccupation qui inspira leurs auteurs : d'ordre étiologique, d'ordre clinique et évolutif, et enfin d'ordre anatomique.

Cette étude sera suivie d'une revue générale des question concernant cette mycose pulmonaire dans ses manifestations cliniques radiologiques et anatomo-pathologiques.

Ensuite, nous envisagerons de reprendre les principales idées émises jusqu'à ces dernières années sur le diagnostic, l'évolution et la pathogénie de cette maladie.

Enfin, un rappel des données thérapeutiques actuelles et les résultats obtenus terminera ce travail.

§

- R A P P E L H I S T O R I Q U E -

L'étude de l'aspergillose pulmonaire n'est pas récente. Il y a plus d'un siècle que des auteurs, tels que VIRCHOW et FREIDERIC (I85I), ont publié des observations concernant cette maladie.

Mais la première description clinique revient à DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL en I890. Ces trois auteurs précisent une des données étiologiques de l'affection en démontrant que les gaveurs de pigeons sont très souvent contaminés par l'aspergillus fumigatus.

En I893, RENON consacre sa thèse à l'aspergillose. Il fait une série de recherches expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. En I895, il poursuit son étude sur les animaux et chez l'homme particulièrement chez les peigneurs de cheveux.

En I927, MACAIGNE et NICAUD publient deux cas d'authentiques aspergilloses pures, c'est-à-dire sans participation de lésions tuberculeuses vérifiées histologiquement et bactériologiquement tout le long de la maladie.

Avec F. DEVE, en I938, une forme anatomo-radiologique se fait jour, décrite et magistralement étudiée dans son observation princeps. "Le mégamycétome intrabronchectasique". Et depuis, les observations se sont multipliées.

C'est ainsi qu'à partir de I950, les travaux de O.MONOD de G. PESLE et de G. SEGRETAIN confirment la découverte de DEVE, et montrent l'autonomie et la fréquence de l'aspergillome.

O. MONOD et collaborateurs avancent la dénomination "aspergillome bronchectasiant", de nature primitive, tandis que d'autres, en particulier F. RODRIGUEZ contestent ce terme et pensent que l'aspergillome est une mycose des cavités broncho-pulmonaires, préexistantes et toujours secondaire. P. LAGEZE, P. GALY et R. TOURAINE admettent l'éventualité d'une nature primitive ou secondaire de l'aspergillome.

Lorsqu'on reprend la totalité des observations concernant l'aspergillose respiratoire, on s'aperçoit que l'aspergillome est loin de résumer à lui tout seul, la totalité des manifestations respiratoires. Et cela nous conduit à reproduire les quelques essais de classifications des formes de l'aspergillose broncho-pulmonaire.

§

- RAPPEL DE DIFFERENTS ESSAIS DE CLASSIFICATION -

Avec les progrès d'investigations biologiques, anatomo-pathologiques et radiologiques se multiplient les cas d'aspergillose pulmonaire observés et publiés. En même temps, diverses classifications ont été proposées dont les plus marquantes nous semblent :

I° LA CLASSIFICATION DE RENON

Dans la conclusion de sa thèse, RENON propose la première classification de l'affection en :

a) Pseudo-tuberculose aspergillaire primitive.

b) Pseudo-tuberculose aspergillaire secondaire à une affection pulmonaire.

c) Pseudo-tuberculose aspergillaire mixte associée au Bacille de Koch.

2° HINSON et MOON se sont efforcés d'établir une autre classification. Ils distinguent :

a) des formes saprophytiques des cavités pulmonaires.

b) des formes bronchiques

- bronchite aspergillaire
- asthme aspergillaire

c) des formes septicémiques

d) des formes pseudo-tumorales dites aspergillome intra-cavitaire.

3° Assez voisine de celle-ci, M. BARIETY, O.MONOD et Collaborateurs proposent la classification suivante :

I/ Bronchite aspergillaire asthmatogène ou allergique.
Faite d'association des signes banaux de bronchite avec toux et expectoration, à des paroxysmes nocturnes de dyspnée asthmatiforme.

2/ Bronchite aspergillaire muco-membraneuse.
La maladie se manifeste par des poussées thermiques sous forne des poussées répétées, modérées, accompagnées de toux, de dyspnée et d'une expertoration surtout muqueuse. L'évolution est chronique.

3/ Aspergillome bronchectisant.
C'est une maladie autonome, primitive, résumant la majorité des manifestations pathologiques de l'aspergillose.

4/ Aspergillose secondaire.
La maladie serait greffée sur des lésions broncho-pulmonaires préexistantes, de développement peut-être favorisé par l'antibiothérapie et sans retentissement secondaire sur l'état du malade.

5/ Aspergillose pulmonaire primitive à manifestation aigüe et trompeuse.

Ce sont des formes exceptionnelles de l'affection, relevant de l'exérèse tout comme l'aspergillome, mais habituellement, uniquement diagnostiquable sur la pièce d'exérèse

4° Classification établie par J. ROBERT D'HESHOUGUES et P. MORERE. Les auteurs distinguent :

I- L'aspergillose pulmonaire secondaire.
Son intérêt réside dans sa plus grande fréquence. Elle n'a pas de personnalité clinique sauf les hémoptysies à répétition qui se produisent assez fréquemment.

II-L'aspergillose pulmonaire primitive.
Dans un esprit clinique, les auteurs étudient :

1°/ Les Formes aiguës : rares

- forme bronchiques
- forme pneumonique
- forme broncho-pneumonique

2°/ Les formes chroniques : fréquentes dans lesquelles ils intègrent :

a) forme pseudo-tuberculeuse
b) forme endo-bronchique muco-membraneuse
c) forme pseudo-tumorale ou aspergillome
d) forme allergique

Enfin, nous relevons dernièrement :

5° La classification publiée par J. BRUN et M. PERRIN-FAYOLLE

Cette classification est proposée en fonction de la topographie des atteintes. Après avoir éliminé les formes septicémiques qui sont absolument exceptionnelles, les auteurs distinguent :

1 - les formes bronchiques pures
2 - les formes broncho-pulmonaires diffuses
3 - les formes extensives pseudo-tumorales
4 - les formes circonscrites ou aspergillomes pulmonaires, fréquents, classiquement divisés en :

- formes primitives : aspergillome bronchectasiant.
- formes secondaires : aspergillome secondaire.

En fait, ces multiples tentatives nous montrent combien il est difficile d'adopter telle ou telle autre classification, car plusieurs modes de raisonnement ont présidé à ces essais. Les préoccupations de leurs auteurs ont été très différentes.

a) les unes sont d'ordre étiologique :
- aspergillose pulmonaire primitive
- aspergillose pulmonaire secondaire

b) les autres d'ordre clinique symtomatique et ont fait distinguer :

- les formes pseudo-tuberculeuses, dans lesquelles le tableau clinique est fait de toux chronique, d'hémoptysies avec une infiltration souvent excavée d'un sommet ou des deux sommets. Et les malades sont dirigés en sanatorium.

- les formes dyspnéisantes, où toux, dyspnée dominent le tableau clinique. Dans cette catégorie peuvent être rangées la bronchite aspergillaire asthmatogène ou allergique et la bronchite aspergillaire muco-membraneuse.

c) d'autres, d'ordre évolutif ont conduit à décrire =

- formes aiguës, dont le tableau clinique est surtout fait de toux, d'expectoration sanglante ou muco-membraneuse, de dyspnée et parfois de fièvre élevée. L'évolution est bénigne le plus souvent. Toutefois, le passage à la chronicité est possible.

- les formes chroniques. Ce sont les formes les plus fréquentes de la maladie. Cette classification rejoint celle de Robert D'ESHOUGUES et P. MORERE en pseudo-tuberculose, forme pseudo-tumorale, forme allergique et forme endo-bronchique muco-membraneuse.

Le plus souvent l'évolution se fait vers l'aggravation. Mais des guérisons ont été notées et signalées après un traitement institué précocement.

d) d'autres enfin d'ordre anatomo-pathologique où l'on distingue :

- les formes créant des lésions pulmonaires mutilantes.

- les formes s'accompagnant de lésions bronchiques sans atteinte mutilante du parenchyme pulmonaire.

Une étude détaillée de ces formes sera faite dans le chapitre d'anatomie pathologique de ce travail.

§

- OBSERVATION ANATOMO-CLINIQUE PERSONNELLE -

RESUME :

Il s'agit d'une malade de 50 ans, décédée d'une aspergillose pulmonaire primitive bilatérale ayant évolué en quatre ans, sous le masque d'une tuberculose pulmonaire chronique. L'autopsie de la malade a permis l'étude macroscopique et histologique des lésions qu'elle présentait.

*
* *

L'exposé de l'observation de cette malade est facilité par le fait qu'elle a été hospitalisée à deux périodes séparées par un retour à ses foyers de sept mois. Chacune de ces périodes d'hospitalisation est marquée par des caractères cliniques et évolutifs dominants, et par des tentatives thérapeutiques successives qui permettent de les jalonner facilement.

A - OBSERVATION CLINIQUE.

I - Période respiratoire.

Madame Suzanne P... âgée de 50 ans est admise le 28.4.1958 dans le service du Professeur LEDRU pour une "pneumopathie trainante".

Cette malade, nère de deux enfants, sans antécédents pathologiques particuliers accuse depuis un an une asthénie croissante et persistante.

Un épisode grippal a marqué le passage de l'hiver I957-58 laissant persister une toux quinteuse et sèche ne ramenant pas d'expectoration, et une légère dyspnée d'effort.

A l'entrée, la malade se présente avec un état général légèrement altéré et accuse une température subfébrile. L'examen de l'appareil pulmonaire révèle à l'auscultation des râles piaulants et sibilants avec des bruits liquidiens disséminés dans les deux champs pulmonaires, tandis que l'examen de l'appareil cardio-vasculaire ne montre rien de particulier. La T.A. est à I4/9.

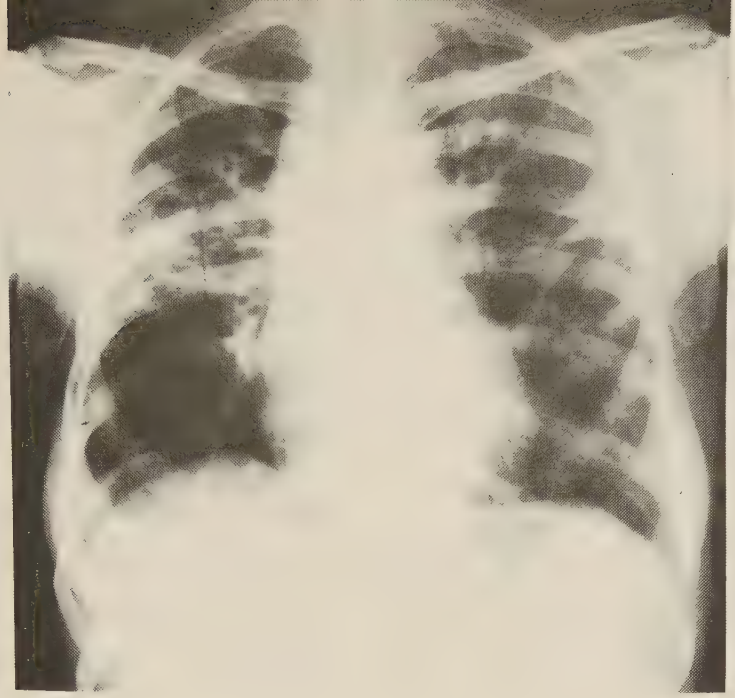
L'examen ORL révèle unepharyngite atrophique. Par ailleurs, le reste de l'examen clinique est entièrement négatif.

Dans la série des examens complémentaires, nous avons pratiqué :

I° Radiographie et tomographies Pulmonaires.

La malade avant son entrée dans le service avait fait pratiquer une radiographie de face et de profil datant de un an, montrant une infiltration bilatérale. A droite, on trouve une image d'infiltrat en bande scissurale à contours imprécis, d'aspect non homogène, avec dans la région axillaire une zone vaguement arrondie d'aspect congestif. A gauche il existe une infiltration extensive atteignant surtout le lobe supérieur, mais débordant sur le lobe inférieur. L'aspect est réticulé, comportant de larges bandes de caractères fibreux. Le profil droit apporte la confirmation de l'infiltrat scissural droit, avec un aspect plus congestif dans la région antérieure.

Le 29.IV.58 une radiographie de face pratiquée dans le service révèle un aspect analogue au précédent. L'infiltrat sus-scissural droit paraît plus dense avec un aspect de perte de substance dans la région para-médiastinale. A gauche, il y a une apparition de quelques gros nodules à contours flous, au milieu de l'infiltration fibreuse.



Le 23 . 5 . 57 - Radiographie pulmonaire datant de 1 an avant l'entrée de la malade dans le Service.

Le 29 . 4 . 58 - Ière radiographie pratiquée dans le Service.

Les images tomographiques confirment l'existence d'une perte de substance du diamètre d'une pièce de deux francs dans la partie interne de l'infiltrat sus-scissural droit. Tout le champ pulmonaire gauche conserve un aspect réticuloènodulaire diffus, qu'on retrouve sur tous les plans. Par endroits l'aspect réticulé fait penser à l'existence de cavernes à parois minces en milieu fibreux, ou même d'images bulleuses sur les plans les plus antérieurs.

2° Examens biologiques.

L'hémogramme montre une anémie à 2.900.000, isochrome et une polynucléose à 80 %. La vitesse de sédimentation est à I06. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

3° Bactériologie.

Les recherches des Bacilles de Koch, répétées et pratiquées dans le liquide gastrique sont négatives, sauf une fois seulement et au début durant le séjour de la malade dans le service.

Sur la foi des aspects clinique, radiologique et bactériologique, notre diagnostic d'entrée est celui d'une tuberculose pulmonaire chronique. La malade est alors mise au traitement antibacillaire classique : streptomycine, rimifon et P.A.S.

Cette thérapeutique est poursuivie sans succès pendant quatre mois. En effet, elle n'a pas beaucoup de prise sur l'état général de la malade ; ni sur les signes fonctionnels. Quant aux lésions pulmonaires, on assiste même à une aggravation des images radiologiques. En effet, les radiographies pratiquées au cours de cette période révèlent une diffusion de l'infiltrat droit, qui prend un aspect plus congestif et conserve son image de caverne à la même place. A gauche, les nodules sont manifestement plus volumineux et extensifs.

Devant ce résultat décevant du traitement, tant sur les signes généraux et fonctionnels que sur les images radiologiques, on associe à l'antibiothérapie du cortancyl. L'effet est spectaculaire : on note une normalisation de la température, une prise de poids.

Au bout d'un mois de traitement associé antibiotiques-cortancyl, les images radiologiques s'améliorent. En effet les images, tout en restant topographiquement identiques sont bien moins denses. La grosse infiltration opaque, d'aspect congestif a pratiquement disparu à droite. Les nodules gauches se sont effacés. La caverne droite est moins visible. L'aspect réticulé persiste des deux côtés, toujours aussi étendu.

Mais un essai d'interruption, du cortancyl est suivi d'une reascension de la température qui oscille entre 38° et 39°, surtout le soir, durant cinq jours. On remet la malade au traitement cortisonique.

Après une nouvelle cure de cortancyl d'environ un mois, on assiste à une normalisation de la température. La radiographie pratiquée après ce deuxième essai d'association antibiotique cortancyl montre qu'il n'y a pas de grosses modifications par rapport au film précédent. Des images de pertes de substance persistent, notamment au niveau de l'infiltrat droit, où il semble exister une image cerclée dans la zone externe axillaire de l'infiltrat.

L'arrêt du cortancyl est à nouveau suivi d'une ascension thermique. Pour pouvoir interrompre ce traitement cortisonique, on essaie de créer un pneumothorax droit qui sera entretenu régulièrement. L'échec des tentatives analogues du côté gauche conduit à créer un pneumopéritoine sans incident..

Au bout de quatre mois, cet ensemble thérapeutique - pneumothorax, pneumopéritoine et antibiotiques - ne semble pas apporter les résultats souhaités : la température ne s'est pas normalisée et présente un type hectique inverse 39° le matin et 37°5 le soir. Le traitement par les trois antibiotiques classiques n'amène aucune amélioration radiologique, on note encore sur les séries de films pratiqués, au cours de cette période de traitement, la classique densification de l'image infiltrative qui souligne l'existence d'une volumineuse caverne dans la région para-médiastinale. En fait, sur le profil droit, le pneumothorax droit est mal visible, et paraît être un pneumothorax bridé, à étages. Du côté gauche, les images radiologiques restent inchangées.

De plus, le cortancyl n'intervient semble-t-il que comme antithermique.

C'est pourquoi on met la malade à la cyclosérine à la dose progressive de une capsule jusqu'à quatre capsules par jour.

Pendant cette nouvelle période thérapeutique, on assiste à une prise sensible du poids. Mais la température reste élevée sans le cortancyl. La vitesse de sédimentation est également élevée.Depuis le début de l'hospitalisation de la malade, toutes les recherches des Bacilles de Koch, à l'exception d'une seule fois, que nous avons signalée, sont restées constamment négatives tant dans les expectorations que dans le liquide gastrique. Le I.6.1959 après 4 mois de cette thérapeutique, on ne peut que constater un nouvel échec. En effet, malgré une prise de poids de I3 kg et une normalisation de la température, la vitesse de sédimentation reste à 75. Par ailleurs, les films successifs, sous pneumothorax et sous-pneumopéritoine, montrent une aggravation des images, tant à droite où l'infiltrat reprend un aspect infiltratif dense tout en conservant des zônes claires suspectes d'excavation tandis qu'à gauche réapparaissent des zones d'infiltration arrondies, peu denses, à contour flou, disséminées dans le champ pulmonaire.

Devant cette nette aggravation des images radiologique des deux côtés, on remet la malade au traitement triple associé : streptomycine, rimifon et I3I4 Th, vite arrêté car mal toléré par la malade. Cette dernière a toujours du cortancyl qui sera arrêté et remplacé par de la cryogénine.

Cet ensemble thérapeutique sera poursuivi pendant dix mois, sans résultats bénéfiques sensibles, ni sur la température, ni sur l'état général de la malade, car elle présente des chutes de poids progressives. Du point de vue radiologiques, il n'y a pas de modifications sensibles des images précédemment observées. Il persiste toujours, en particulier, l'infiltrat sus-scissural droit, et son excavation interne, qui présente parfois même un niveau liquide. Quant au poumon gauche, l'aspect est inchangé.

Et le 9.4.I960, pour des raisons personnelles, la malade demande a être soignée à domicile.

En somme, la malade est restée pendant deux années consécutives dans le service. Son bilan de sortie par rapport à celui de son entrée ne s'est pas beaucoup amélioré. La température n'est au-dessous de 38° que par le traitement cortisonique ou à la cryogénine. L'état général n'est pas brillant. Cliniquement la malade semble de nouveau anémiée : le teint est pâle, les muqueuses mal colorées. L'examen de l'appareil pulmonaire fait entendre à l'auscultation des râles humides de calibre varié.

L'hémogramme montre une anémie à 3.500.000.

La vitesse de sédimentation est à 45.

Du point de vue thérapeutique, pendant ces deux années consécutives, la malade a reçu alternativement et principalement :

PAS. I V : II7 flacons

Rimifon 8c/jour pendant 530 jours

Streptomycine 4I3g en I.M.

Cortancyl 306 comprimés

Triamcinolone : I24 comprimés à 4 mg

Cyclosérine : 330 capsules à 250 mg.

II - Période cardiaque.

Cette période correspond au 2ème séjour de la malade dans le service après un retour à ses foyers de 7 mois.

En effet le 29.11.I960, elle revient dans le service, adressée par le service d'optalmologie où elle était traitée pour une iridocyclite. La malade se présente à l'examen clinique avec un état général mauvais, presque cachectique : elle ne pèse plus que 37 Kgs.

La température oscille entre 38° et 39°.

La malade est dyspnéique au moindre mouvement; elle a toujours une toux sèche, ramenant peu ou pas d'expectoration. L'examen de l'appareil pulmonaire fait entendre des râles crépitants aux deux bases. Quant à l'appareil cardio-vasculaire, on note une TA à I0/6 et une ta-

chycardie régulière à I00, alors qu'il n'existe pas, à ce moment, des signes périphériques évidents d'insuffisance cardiaque.

Mais bientôt apparaît un tableau d'insuffisance cardiaque qui va dominer le tableau clinique et évolutif de la maladie et conditionner la thérapeutique pendant toute cette deuxième période d'hospitalisation. En effet, l'pparition d'une dyspnée permanente avec des paroxysmes au moindre mouvement, d'oedèmes des membres inférieurs et d'un rythme à trois temps fait penser à une insuffisance cardiaque associée ou secondaire à une insuffisance respiratoire. Un traitement comportant X gouttes de digitaline par jour pendant cinq jours, associé à de la théophylline et de la théosalvose, est institué. Mais ce traitement n'apporte pas l'amélioration souhaitée de l'état cardiaque, bien au contraire :

- la dyspnée est permanente et plus accusée ;
- les oedèmes des malléoles se sont étendus, s'accompagnant d'une turgescence des jugulaires (sans hépatomégalie cependant).
- le rythme cardiaque est toujours aussi rapide. On arrête alors la digitaline et on essaie l'ouabaïne I.V. à raison de I/8 mg associée à 5 cm3 de Solucamphre. L'E.C.G. pratiqué révèle une tachysystolie auriculaire à I80 avec bloc A.V. partiel.

Bien vite on constate une extension des oedèmes, une accélération du rythme, qui devient irrégulier et parfois bigéminé, et cliniquement s'impose l'impression d'une aggravation de l'état de la malade, non pas malgré, mais à cause des tonicardiaques utilisés. Cette fâcheuse impression est confirmée par un nouvel ECG qui montre, outre la persistance de la tachysystolie auriculaire, de nonbreuses extrasystoles ventriculaires nonomorphes et couplées et par places des salves extrasystoliques polymorphes faisant craindre une tachycardie ventriculaire. Dès lors, on arrête l'ouabaïneet on commence un traitement par le pronestyl à raison d'une injection I.M. de I g et 0,50 per os toutes les six heures, et surtout par 3 g de CLK per os par vingt quatre heure .

Le 30.I2.I960, soit un mois après la deuxième admission de la malade dans le service, les résultats attendus, tant sur l'état cardiaque que sur celui de l'appareil pulmonaire sont trés décevants. La dyspnée est devenue permanente. L'extension des oedèmes atteint les jambes et les mains avec bouffissure du visage qui est cireux.

A l'examen de l'appareil pulmonaire, on peut noter l'existence des râles crépitants dans les deux champs pulmonaires, prédominant à gauche, en avant comme en arrière. Les radiographies pratiquées révèlent : une extension progressive des infiltrations en même temps que se constituent de multiples images cerclées à parois minces tant à droite qu'à gauche, qui font même penser par places à une dégénérescence bulleuse des lésions et qui s'étendent progressivement sur la totalité des deux champs pulmonaires.

La reprise du traitement par les antibiotiques ne semble pas donner les résultats souhaités. Et la corticothérapie n'amène, une fois de plus que des améliorations transitoires.

Le 24.3.I96I, devant la négativité réitérée des bacilloscopies, l'absence de lésions tuberculeuses sur le cobaye, l'échec des thérapeutiques antibacillaires, on demande une biopsie des ganglions lymphatiques jugulaires et prescaléniques, dont voici le compte-rendu nº 6I G I249I du 29.3.I96I.

"Sur tous les fragments des ganglions lymphatiques examinés qu'ils soient d'origine jugulaire ou préscalénique, les images sont superposables. Les structures lymphoïdes sont remplacées par de multiples nodules sarcoïdosiques, épitheloïdes ou giganticellulaires. Une telle réaction ne présente en soi aucun caractère spécifique. Mais compte tenu du contexte clinique, le diagnostic de BBS peut être retenu".

C'est pourquoi, on met à nouveau la malade au traitement constitué par du cortancyl à la dose de I2 comprimés par jour, un régime sans sel et 2 g de CLK par jour et du rimifon. Dès les premiers jours du traitement :

- l'appétit est revenu.

- l'asthénie disparaît progressivement, la malade se lève alors qu'elle était grabataire depuis un mois.

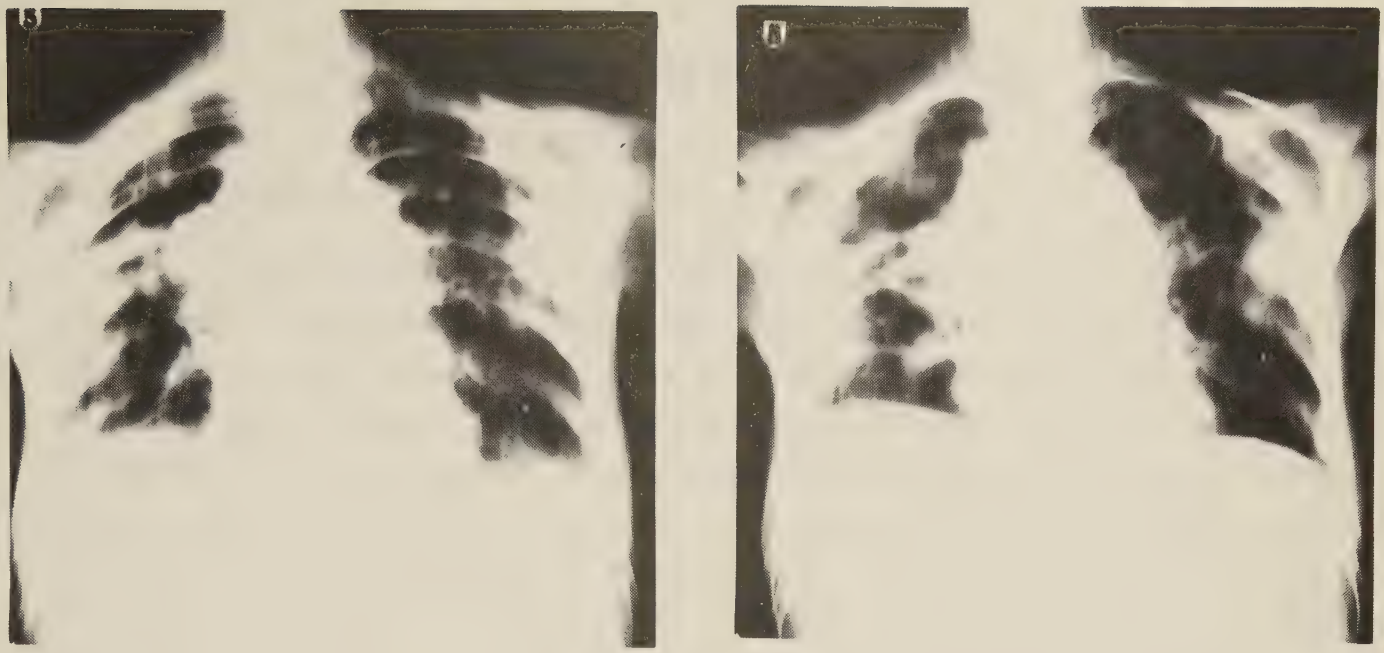
- une reprise de poids de 2 kg en I8 jours.

Malheureusement on ne note pas d'amélioration radiologique, car on assiste à une confirmation de l'envahissement des deux champs pulmonaires en entier par des lésions, où à côté d'images infiltratives paradoxalement moins étendues, s'inscrivent de multiples cavités finement cerclées qu'il est difficile d'étiqueter cavernes à paroi mince ou images bulleuses.

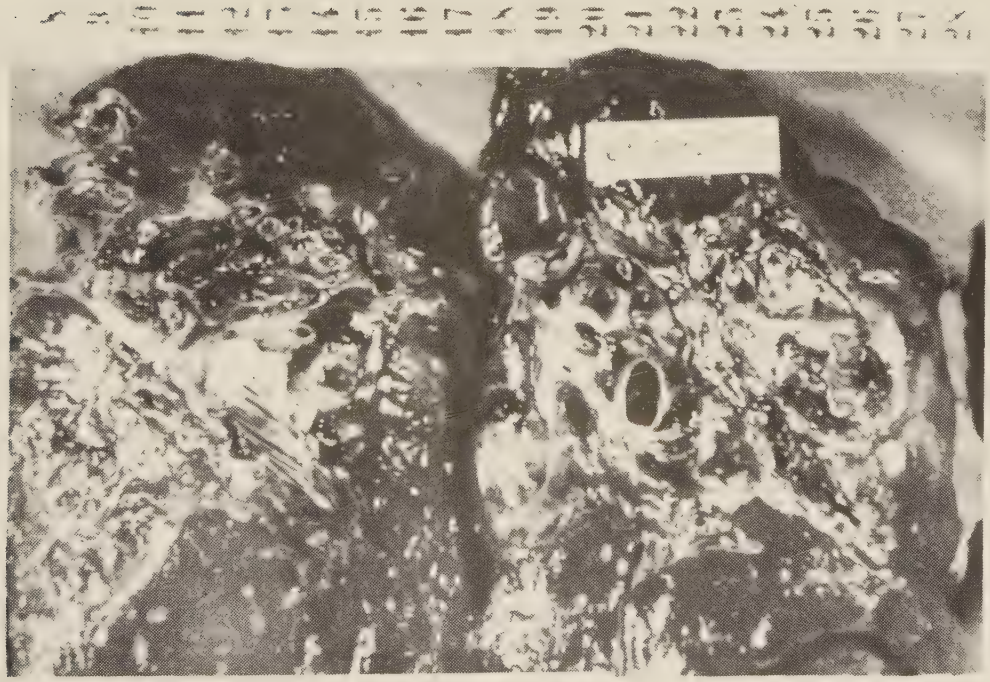
D'ailleurs, les images tomographiques confirment la désagrégation véritable du parenchyme pulmonaire dans son ensemble. Sur tous les plans en dehors de 2 ou 3 gros nodules denses à gauche, et d'une image triangulaire peu étendue, ayant l'opacité d'une image fibreuse, et qui représente le reliquat de l'infiltrat sus-scissural droit des films de début, se juxtaposent et se superposent de nombreuses images cerclées. Certaines, notamment dans les régions axillaires des plans postérieurs, atteignent un diamètre de 3 cm environ. Les unes ont une paroi assez épaisse et apparaissenr comme creusées dans une zone infiltrative plus ou moins étendue. Les autres ont au contraire une paroi fine, comme dessinée au crayon, affectant parfois des contours polygonaux ou polycycliques, et faisant penser à des cavernes plus ou moins bulleuses.

La rémission des signes généraux est de courte durée puisque dès le 23.4.I96I, réapparaissent l'asthénie, l'anorexie et la température élevée à 39°, malgré l'association au cortancyl de la terramycine par voie intraveineuse. De nouveau l'hémogramme est très perturbé. G.R. 3.200.000/mm3 avec leucocytose à I6.000/mm3.

Le 7 Mai I96I, la malade meurt dans un tableau de cachexie, sans signes évidents d'asphyxie ou d'insuffisance cardiaque, du fait de l'extension de sa pneumopathie.



Tomographie du 4 . 4 . 61 -
Montrant la désagrégation véritable du parenchyme pulmonaire dans son ensemble .



Pièces anatomiques (Poumons)

B - OBSERVATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

I. Macroscopie :

Du protocole d'autopsie, nous retiendrons avant tout la description des lésions pulmonaires. Celles-ci s'étendent à la totalité du parenchyme pulmonaire, mais prédominent nettement aux sommets des deux lobes supérieurs ; elles sont avant tout le fait des lésions de cavernes polycycliques ou arrondies creusées, soit en plein parenchyme, soit en saillies à la surface pleurale. A la coupe, leur contenu est, à la fois liquide ou semi-liquide et noirâtre. Ces cavernes ont des parois minces recouvertes d'un enduit noirâtre plus ou moins adhérent. Une fois enlevé, cet enduit laisse apparaître une paroi détergée ou recouverte de concrétions granuleuses ou de petits nodules ramollis et piriformes. Les bronches sont généralement dilatées, encombrées de muco-pus. Le parenchyme pulmonaire voisin est le plus souvent densifié et splénisé ; plus rarement, au niveau des languettes antérieures et de l'extrême sommet, il est emphysémateux.

2. Histologie :

L'examen histologique des fragments nécropsiques donne :

Poumon :

Tous les fragments pulmonaires examinés, qu'ils appartiennent au poumon droit ou au poumon gauche, présentent les mêmes caractères histopathologiques : importantes cavités polycycliques et confluentes bordées par un feutrage mycélien caractéristique qui repose sur un tissu collagène nécrotique et hémorragique.

Ganglion splénique :

Le parenchyme lymphoïde est totalement remanié par de multiples nodules sarcoïdosiques coalescents. L'image histologique est en tout point comparable à celle de la biopsie ganglionnaire préscalenique antérieurement étudiée.

Rate :

Le parenchyme splénique n'est plus reconnaissable. Il est mutilé par de multiples cicatrices scléreuses ou scléro-fibroblastiques, elles-mêmes remaniées par de nombreux foyers de substance fibrinoïde, voisinant de temps à autre avec les cellules géantes et épithéloïdes.

N° 6I.G. I27I2. Laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHR de Grenoble.

EN CONCLUSION

Aspergillose pulmonaire à forme pseudo-tuberculeuse et lésions sarcoïdosiques des ganglions lymphatiques et de la rate.

(Docteur COUDERC).

*

* *

C - CONCLUSION DE L'OBSERVATION ANATOMO-CLINIQUE.

Il s'agit d'une malade de 50 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, adressée pour "une pneumopathie trainante".

Les résultats des examens cliniques et radiographiques font suspecter une tuberculose pulmonaire chronique bilatérale avec, une fois seulement et au début, une bacilloscopie positive, pendant toute la durée de séjour de la malade dans le service.

Si l'on note une absence d'hémoptysies et d'expectoration, par contre, on constate l'installation d'une dyspnée devenant intense et permanente. La température élevée ne se normalise qu'à l'association antibiotique cortancyl, et transitoirement.

La rémission n'est que de courte durée tant sur les signes généraux et fonctionnels que sur les images radiologiques.

Et la malade meurt cachectique, quatre ans après le début de sa maladie.

Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire primitive bilatérale est posé après examen histo-pathologique des pièces nécropsiques.

§

- DONNEES ETIOLOGIQUES -

Si l'identification du germe pathogène est possible, soit par culture, soit sur pièce anatomique, il n'est pas aisé pour autant de déterminer avec exactitude les facteurs étiologiques de l'aspergillose broncho-pulmonaire. La notion de profession précisée par DIEULAFOY CHANTEMESSE et WIDAL , et reprise par RENON n'est plus retrouvée actuellement.

I - Agent pathogène.

Le champignon responsable dans l'aspergillose broncho-pulmonaire est un champignon du genre aspergillus, constitué par un mycélium stérile, ramifié, produisant d'abord des conidiophores (têtes aspergillaires), plus tard périthèces dans lesquels prennent naissance des asques. Les asques sont arrondis ou piriformes et renferment 4 ou 8 ascospores.

Les variétés responsables sont le plus souvent :

- l'aspergillus fumigatus
- l'aspergillus niger
- l'aspergillus bronchialis
- l'aspergillus brodeni

Mais la variété la plus rencontrée est l'aspergillus fumigatus. La culture sur milieu de SABOURAUD ou sur milieu de CZAPEK, (pomme de terre - carotte) permet le diagnostic de variété du champignon ce qui n'est pas possible sur une pièce anatomique bien qu'on puisse affirmer qu'il s'agit d'un champignon du genre aspergillus.

II - Facteurs étiologiques.

I - Profession

Les champignons du genre aspergillus sont extrêmement répandus dans la nature, soit sur les animaux à fourrure, soit sur les oiseaux, soit sur les végétaux (grains, paille) ; soit simplement dans l'air et ils sont alors inhalés journellement. C'est pourquoi la notion de profession a toujours été évoquée dans les anciennes et premières observations : gaveurs de pigeons, peigneurs de cheveux, boulangers, grainetiers, batteurs en granges.

Mais à mesure que les observations se sont multipliées, cette notion de profession perd vite de terrain et l'on voit la maladie se déclarer chez des sujets dont la profession n'a pas attiré l'attention des auteurs (ouvrier spécialisé d'usine, peintre en bâtiment, teinturier, plâtrier, étudiant, recteur, ecclésiastique... et aussi des personnes sans profession.

Voici une statistique sur les résultats de l'enquête professionnelle faite sur I9 malades et publiée par J. COUDERT et PERRIN FAYOLLE :

- 7 femmes sont de simples ménagères sans autre profession.
- 3 agriculteurs
- 3 manoeuvriers
- 2 employés de bureau
- I boulanger
- I ecclésiastique

(Journal de Médecine de LYON I96I-N°983)

2 - Habitat

Dans un esprit de recherche voisine, les mêmes auteurs étudient la notion d'habitat sur 25 observations d'aspergillose pulmonaire. Ils constatent que :

- 11 des sujets résident dans de grands centres urbain (Lyon 7, Annecy 2, Grenoble I, Saint Etienne 1).
- I4 habitent la campagne ou dans de petites villes.

Et ils concluent, bien entendu, que "l'aspergillose ne doit pas être considérée comme une maladie professionnelle rurale".

3 - Age et sexe

L'âge des sujets atteints est extrêmement variable. Il s'étage de I7 à 80 ans. Mais les enfants ne semblent pas être à l'abri de l'aspergillose pulmonaire. G. MOURIQUAND dans la thèse de S. ROCHET a pu étudier une observation anatomo-clinique chez une petite fille de 3 ans.

Quant au sexe, seuls MM. J. COUDERT et PERRIN-FAYOLLE notent une prédominance trés nette chez les hommes, puisque I8 cas sur 25 soit 72 % concernent des hommes. Ces chiffres ne sont pas retrouvés dans le reste de la littérature où les deux sexes viennent à égalité des cas publiés.

4 - Maladies antérieures

Il ne semble pas y avoir des terrains ou des maladies prédisposants à l'aspergillose respiratoire. Néanmoins la présence des cavités préexistantes detergées tuberculeuses ou non est fréquemment signalée et joue sans doute un rôle dans le déterminisme de la maladie.

Nous n'avons retrouvé aucun des facteurs étiologiques, précédemment étudiés dans le cas de notre maladie.

Mise à part la possibilité de faire un diagnostic de variété, tout au moins de genre du champignon responsable, on s'aperçoit, d'après l'étude, que nous venons de présenter, que les facteurs étiologiques de l'aspergillose pulmonaire sont loin d'être précisés encore.

§

- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE -

L'étude anatomo-pathologique de l'aspergillose broncho-pulmonaire doit avant tout s'attacher à la description des lésions macroscopiques et microscopiques. C'est à partir des faits morphologiques que s'établiront les tentatives de classification, c'est sur eux que s'appuyeront les essais d'histogénèse.

Cependant bien des obscurités persistent sur les conditions de développement et d'extension des aspergilloses broncho-pulmonaires.

I - LES ASPECTS MORPHOLOGIQUES.

L'analyse des lésions de l'aspergillose broncho-pulmonaire va nous conduire à décrire successivement les caractères macroscopiques et histologiques élémentaires de l'agent pathogène et des déterminations broncho-pulmonaires qu'il suscite, puis à envisager leurs modes de groupement.

a) l'Agent pathogène.

Macroscopiquement le diagnostic d'aspergillose broncho-pulmonaire peut être évoqué dans des circonstances précises : soit en présence d'une masse sphérique de 1 à 4 cm de diamètre ayant l'aspect d'une truffe mollasse et sèche, siègeant dans une cavité intra-pulmonaire, soit devant un enduit noirâtre tapissant une cavité, et se décollant facilement de la paroi sous la pression du doigt. Cependant cette coloration noirâtre pour évocatrice qu'elle soit n'est pas constante, et surtout ne corres-

pond pas spécialement à l'espèce Aspergillus niger.

A l'opposé, l'aspergillose broncho-pulmonaire peut figurer sous l'apparence de nodules jaunâtres ou verdâtres, mal individualisés, ponctués de foyers "ecchymotiques".

Histologiquement, les filaments sont aisément reconnaissables dans la masse ou le feutrage mycélien ; leur tige est renflée à son extrémité et supporte des vésicules en forme de bouteille, prolongées par un chapelet de spores ou conidies. La répartition et l'abondance des filaments, des vésicules, des spores sont trés variables d'un cas à un autre, et dans une même lésion d'un point à un autre, et paraissent sous la dépendance de phénomènes d'oxydation. Il est rare que l'Aspergillus se dépose en grain pseudoactinomycosique formé d'un noyau central acidophile entouré de spores ou de vésicules.

Malgré l'usage des techniques de colorations particulières (P.A.S. ; GRAM - WEIGERT ; coloration argentique selon GOMORI) la distinction microscopique sur coupes histologiques entre Aspergillus fumigatus, Aspergillus Niger, Aspergillus Nidulans, Aspergillus versicolor,nous semble délicate.

b) <u>Les déterminations broncho-pulmonaires de l'aspergillose broncho-pulmonaire</u>.

Au contact et au voisinage de l'agent pathogène, les lésions paraissent très variées.

Elles peuvent s'exprimer <u>macroscopiquement</u> sous l'aspect de foyers hémorragiques ou nécrotiques, mêlés de façon plus ou moins complexe à des cavités lisses ou anfractueuses dans un bloc de sclérose extensive et un parenchyme collabé ou atélectasique, remanié par des dilatations bronchiques et recouvert par une plèvre épaissie.

Au contraire, il peut s'agir d'une cavité unique à paroi lisse peu épaisse, blanchâtre, avec ou sans cordage intra-cavitaire communiquant ou non avec l'arbre bronchique situé dans un parenchyme à peine remanié par une sclérose systématisée aux cloisons lobulaires.

Ou bien encore, c'est un foyer hémorragique noirâtre à centre pâle, en plein tissu pulmonaire, évoquant un infarctus.

Cette diversité se retrouve sous le microscope où les remaniements peuvent atteindre toutes les structures broncho-pulmonaires normales, sans offrir pour autant, à l'analyse, un caractère spécifique.

- Les altérations inflammatoires peuvent associer des zones de nécrose acidophile à des hémorragies et à un granulome polymorphe inégalement riche d'un cas à un autre, en leucocytes polynucléaires, en éléments éosinophiles, en cellules épithéloïdes ou en plasmodes multinucléés et plus ou moins limité du parenchyme voisin par une réaction fibroblastique. Il va sans dire que selon l'importance de l'un ou de l'autre de ces éléments, l'accent sera mis sur le caractère nécrosant ou suppuratif, le caractère sclérosant ou tuberculoïde de l'aspergillose broncho-pulmonaire.

- Nous passerons rapidement sur les remaniements bronchiques alvéolaires ou vasculaires :

. Phénomène d'atrophie ou de métaplasie de l'épithélium bronchique ; lésions plus marquées de dilatation bronchique de type atrophique ou hypertrophique.

. Collapsus alvéolaire : pneumonie réticulée hypertrophique ou atrophique.

. Images d'endovascularite, de thrombose ou de panvascularite

- En général, lorsqu'elle existe, l'atteinte pleurale se limite à une pachypleurite de type commun. Les observations d'extension de l'aspergillose pulmonaire à la plèvre restent exceptionnelles (FREOU

c) Les formes anatomo-pathologiques.

Selon la répartition topographique et l'extension des lésions élémentaires, il est devenu classique depuis F. DEVE d'opposer deux

grands groupes anatomo-pathologiques : d'une part l'aspergillose pulmonaire mutilante, extensive et d'autre part l'aspergillose bronchique localisée.

I.- L'Aspergillose bronchique :

Actuellement, l'examen anatomo-pathologique s'effectue en général sur une pièce d'exérèse chirurgicale.

- Le plus souvent, dans un lobe supérieur se trouve une cavité unique remplie par la "truffe" mycélienne détachée de la paroi ou appendue à celle-ci. La paroi cavitaire est formée d'une structure bronchique peu remaniée. On peut observer des plages de métaplasies malpighiennes ou d'atrophie de l'épithélium cylindrique. Et il existe presque toujours une réaction inflammatoire chronique du chorion ou de la sous-muqueuse, mais dont sont absentes les éosinophiles, les cellules géantes et les spores mycosiques.

- Dans d'autres cas, la muqueuse bronchique est plus ou moins détruite par des lésions inflammatoires chroniques sans caractères spécifiques ; mais là encore, il n'existe pas dans ces foyers suppurés de filaments mycéliens.

- Dans un dernier groupe de faits, aucune structure bronchique n'est reconnaissable dans la granulome pariètal de cette cavité.

2.- L'aspergillose pulmonaire :

C'est dans cette forme serpigineuse décrite par CHANTEMESSE et WIDAL, et observée dans la règle au cours d'autopsie, que sont rencontrées des lésions nodulaires grises ou verdâtres évoquant une broncho-pneumonie ou une tuberculose et que la tendance mutilante et fibreuse extensive est à son maximum.

Histologiquement, les lésions sont très complexes : spores et filaments mycéliens peuvent être mêlés à un tissu de nécrose, à des phénomènes exsudatifs (oedème, fibrine) et à une réaction granulomateuse dont la physionomie varie d'un point à un autre des préparations selon la répartition des leucocytes, des cellules épithelοïdes et géantes. Des dépôts calcaires pulvérulents peuvent tatouer les

foyers de nécrose les plus anciens. Dans les zones d'extension du processus pathologique, on peut observer de petits abcès dans les bronchioles, formés par un centre nécrotique où sont mêlés des filaments ou des vésicules et des débris épithéliaux bronchiques et une réaction périphérique où voisinent polynucléaires et cellules géantes. L'abondance des infiltrats éosinophiles et des réactions tuberculoïdes témoignent parfois d'une véritable allergie mycosique.

3.- A ces deux formes bien individualisées, SPENCER en ajoute une troisième : l'aspergillose pulmonaire non suppurée.

Les coupes histologiques effectuées à partir d'une lésion pulmonaire infarctoïde vont montrer un foyer de nécrose contenant des spores, des corps tingibles, des débris de fibres élastiques. Ce foyer est bordé par une paroi alvéolaire épaissie par un afflux de lymphocytes et de fibroblastes. Il suscite une alvéolite exsudative ou hémorragique de voisinage et une congestion capillaire intense. Une artériole pulmonaire peut être englobée dans le foyer de nécrose et sa lumière partiellement thrombosée par des débris acidophiles et myéliens.

d) Les autres lésions viscérales.

Parmi ces lésions viscérales, les unes ont une grande valeur d'accompagnement. Elles apportent la preuve anatomique que l'aspergillose est manifestement secondaire, accident évolutif particulier à une hémopathie maligne traitée par corticoïde et antimitotique, par exemple.

D'autres peuvent être rattachées à l'aspergillose bronchopulmonaire. C'est ainsi que dans notre observation personnelle, nous avons mis en évidence des lésions sarcoïdosiques des ganglions lymphatiques médiastinaux et latéro-aortiques, et de la rate dont nous discuterons plus loin la signification et l'histogénèse. Par ailleurs, il n'a été observé à leur niveau, sous le microscope, ni élément mycélien ni phénomène de nécrose, ni bacilles de Koch après coloration de ZIEHL.

*

* *

Ainsi le diagnostic anatono-pathologique d'aspergillose broncho-pulmonaire va se heurter à des difficultes très différentes. Il peut et doit être évoqué , à la simple inspection macroscopique d'une aspergillose bronchique, sur la coloration noirâtre du contenu cavitaire. Il devient beaucoup plus aléatoire dans les formes extensives pseudo-tuberculeuses. En tous cas, il sera toujours proposé après examen des coupes histologiques. Mais alors, l'ensemencement sur milieux spéciaux et l'étude du pouvoir pathogène de la souche ne pourra être effectuée puisqu'elle ne peut se pratiquer à partir des pièces anatomiques fixées.

Ce diagnostic anatomo-pathologique sera toutefois facilité par la connaissance du contexte anatomo-clinique.

- L'aspergillose peut s'établir à l'ombre d'une affection broncho-pulmonaire connue, en pleine évolution, ou à sa période terminale : tuberculose pulmonaire chronique, ulcérocaséeuse, carcinome bronchique excavé. C'est une aspergillose d'accompagnement dont la constatation est d'ailleurs assez rare à l'heure actuelle. Il est bien évident que cette association lésionnelle sera bien rarement dépisté avant l'examen histopathologique.

- Dans d'autres cas, l'aspergillose vient se greffer sur une lésion "stabilisée" ou séquellaire. Les observations de telles mycoses secondaires à une caverne tuberculeuse détergée, ou à des ectasies bronchiques se sont multipliées depuis l'usage des antibiotiques ou des corticoïdes. Elles sont aussi rencontrées dans les affections sanguines traitées par les antimitotiques.

Lorsque le processus est local, circonscrit à une cavité préexistante, l'aspect est voisin de l'aspergillome bronchique dont les caractères sont assez tranchés pour ne pas entraîner de difficultés majeures : il est classique de rappeler à ce propos que les cavernes tuberculeuses détergées sont souvent traversées par des cordages "fibreux" ou présentent des "recoins".

Le processus peut être local - c'est-à-dire, bronchopulmonaire - mais diffus : c'est le cas de l'aspergillose pulmonaire qui, sera d'autant plus facilement étiquettée tuberculose chronique à un examen macroscopique superficiel que le contexte clinique et radiologique est en faveur de cette conclusion.

Dans le cadre d'une hémopathie maligne, la localisation pulmonaire devient un élément parmi d'autres atteintes viscérales, et dans ce tableau de septicémie fongique, elle n'a plus le caractère de lésion essentielle qu'elle occupe dans les autres cas.

Enfin, il reste des observations où l'aspergillose pulmonaire est réellement primitive. Celle-ci sera focalisée et aisément reconnue, ou diffuse et ignorée jusqu'au moment de l'étude histologique.

C'est bien sûr à son propos que les discussions histogénétiques les plus vives s'ouvriront.

II - Essais d'histogénèse.

Les faits morphologiques nous ont montré l'existence de deux groupes bien opposés : dans le premier, l'aspergillus vient se loger dans une cavité pulmonaire sans donner lieu à des mutilations importantes. Dans le second, c'est à l'opposé, le caractère extensif du processus de nécrose mutilante qui domine la scène.

De longues discussions continuent d'opposer les partisans de l'aspergillose bronchectasiante et de l'aspergillose bronchectasique. En d'autres termes, les uns soutiennent que l'aspergillose est secondaire à une lésion bronchique préexistante ; les autres pensent que la mycose est responsable de l'ectasie bronchique.

Nous nous demandons s'il ne vaut pas mieux placer le débat sur un autre plan. Il nous semble plus important de savoir s'il se trouve

des termes évolutifs entre les lésions circonscrites qu'elles soient primitives ou secondaires et les lésions broncho-pulmonaires extensives.

Quelles sont les données histologiques ?

- Les observations de mycétome aspergillaire bronchique vrai, où la paroi de la cavité pulmonaire est presque totalement revêtue d'un épithélium bronchique ou métaplasique malpighien existent en nombre restreint. Le plus souvent, la coque pariètale est représentée par un tissu de nécrose et de granulation dont l'évolution centripète est calquée sur celle d'un abcès chronique.

- L'on ne manque pas d'être frappé par la précocité de l'atteinte bronchiolaire et vasculaire dans l'aspergillose pulmonaire décrite par CONANT (cité par SPENCER).

- La constatation d'une véritable bronchiolite mycosique dans les zones d'extension des aspergilloses pulmonaires, "suppurées" est habituelle.

Tous ces faits plaident en faveur d'une histogenèse univoque : à partir d'une atteinte aérienne alveolaire et bronchiolaire, l'aspergillose va s'étendre au parenchyme voisin, pénétrer bronchioles et vaisseaux et diffuser ainsi selon des modalités évolutives sous la dépendance de facteurs pathogéniques locaux et généraux.

Parmi ces facteurs pathogéniques, le rôle d'Aspergillus doit être évoqué en premier lieu.

Depuis longtemps, tous les auteurs ont insisté sur le fait que le champignon est un saprophyte des voies aériennes supérieures. Il est bien certain que le caractère pathogène ou saprophyte d'aspergillus conditionne en grande partie l'évolution locale vers la nécrose. La preuve en est donnée par l'absence de réaction inflammatoire intense dans la paroi bronchique des mégamycétomes aspergillaires tant que le parasite dont le pouvoir pathogène est inexistant parait vivant et se développe. S'il meurt, la mutilation bronchique répond à une su-

rinfection du type de celle dûe à un corps étranger.

A l'opposé, dans l'aspergillose pulmonaire non suppurée de SPENCER, le pouvoir pathogène paraît élevé, expliquant la précocité de l'atteinte vasculaire, facteur de dissémination. Lorsque l'extension s'effectue lentement, la voie bronchiolaire et aérienne "par contiguité" est sans doute la plus fréquente, car les vaisseaux sont oblitérés par des phénomènes d'endovascularite ou thrombosés.

Le deuxième facteur pathogénique est représenté par le degré de réaction tissulaire locale ou d'immunité générale au champignon pathogène proprement ou à ses toxines. A l'existence des phénomènes cliniques relevant d'un processus allergique ("bronchite aspergillaire", oedème pulmonaire, infiltrats labiles, éosinophilie sanguine) s'ajoutent des constatations histopathologiques locales (infiltrats éosinophiles, réactions sarcoïdosiques) qui sont variables d'un malade à un autre.

Dans notre observation, des nodules épithéloïdes siègeaient à distance des foyers broncho-pulmonaires dans les ganglions latéro-aortiques abdominaux et dans la rate. Nous sommes tentés de les considérer comme une réaction granulomateuse sous la dépendance de la mycose.

De tels faits ont été reproduits par RENON par injection intraveineuse répétée chez le cobaye de petites quantités de spores dans des conditions expérimentales propres à développer une allergie tissulaire et une réaction granulomateuse.

Ainsi le développement de l'aspergillose broncho-pulmonaire où s'opposent l'agent pathogène et la réaction locale et générale de l'organisme, n'échappe pas aux lois de la pathologie générale de l'inflammation.

*

* *

Mais ces essais d'histogenèse nous font quitter le domaine des faits pour celui des hypothèses.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il paraît essentiel de s'attacher à l'étude morphologique des aspergilloses broncho-pulmonaires et de rechercher soigneusement une altération bronchique ou pulmonaire infectieuse (tuberculose en particulier) ou dystrophique susceptible d'expliquer le développement de la mycose.

Malgré cet effort, il ne sera pas toujours possible de classer les observations dans des catégories anatomo-pathologiques aussi tranchées qu'on veut bien les décrire.

D'un point de vue pratique, il faudra cependant mettre l'accent sur la distinction en forme focalisée non mutilante et en forme mutilante et extensive de l'aspergillose bronchopulmonaire, distinction que l'on retrouve dans l'étude clinique qui va suivre.

§

- ETUDE CLINIQUE -

Avant d'étudier le tableau clinique de l'aspergillose pulmonaire, qu'il nous soit permis de reproduire ici l'étude clinique de la "pseudo-tuberculose mycosique" décrite par DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL chez des gaveurs de pigeons.

....."Nous avons pour notre compte observé trois gaveurs de pigeons atteints de pneumopathie dont l'évolution est celle de la tuberculose pulmonaire chronique. Elle est caractérisée par de l'essoufflement, de la toux, de l'expectoration purulente, de petites hémoptysies à répétition et parfois de manifestations pleurales. L'examen de la poitrine décèle des signes de bronchites et d'induration pulmonaire, en général localisée, se révélant par la faiblesse de la respiration et un peu de la submatité. La température est relativement peu élevée et cependant les malades pâlissent, maigrissent et passent par des périodes d'aggravation et d'amélioration. Chez l'un d'eux, nous suivons ces alternatives depuis plus de deux ans. Dans aucun cas, nous n'avons constaté la présence de Bacille de Koch dans les crachats."

Ces signes remarquablement observés ne sont pas toujours réunis, dans les différentes formes cliniques de l'aspergillose broncho-pulmonaire. Aussi essayons-nous de reprendre les traits cliniques symptomatiques qui définissent cette maladie.

A - Etude Clinique Symptomatique.

I - Les signes fonctionnels

I°- Hémoptysies.

Dans de nombreuses observations l'hémoptysie est un signe dominant qui attire toujours l'attention sur l'appareil pulmonaire.

Ce sont des hémoptysies faite de sang rouge, survenant le plus souvent après un effort. Elles peuvent être "de position", à l'occasion d'un mouvement brusque. C'est le cas du malade de DEVE, chauffeur de taxi, qui fait des hémoptysies en tournant la manivelle de sa voiture. Ce malade ne déclarait-il pas qu'il crachait le sang "à volonté" à la suite même d'une inspiration profonde ?

Ce sont également des hémoptysies à répétition durant des années à intervalles plus ou moins rapprochés. Si elles sont fréquentes, elles peuvent être aussi abondantes : 300 à 500 cm3 et même davantage.

Par ailleurs, d'autres caractères définissent ces hémoptysies. Elles sont isolées ou non. C'est ainsi que K. VLAKOV et M. KARPAROV ont publié les deux cas où les hémoptysies sont sous la dépendance de la menstruation, comme dans certaines formes de tuberculose pulmonaire. L'une de ces malades âgée de 28 ans, crache du sang et fait une poussée d'eczéma au cours de sa menstruation : symptomes disparaissant pour revenir au cours de la menstruation suivante.

Mais ces hémoptysies ne sont pas constantes. Quelques observations publiées l'ont signalé. C'est également le cas de notre malade suivie pendant trois ans.

2°- Dyspnée

La dyspnée est assez fréquente, avec une douleur thoracique. Elle se manifeste comme une dyspnée d'effort au début, devenant permanente par la suite. Elle est un signe dominant dans les formes bronchi-

ques, à caractères paroxystique et nocturnes dans la bronchite aspergillaire asthmatogène ou allergique. Ce signe est constant dans la phase évoluée de la maladie.

3°- Toux et expectoration

La toux est un signe habituel dans l'aspergillose bronchopulmonaire. Elle peut être sèche et quinteuse ne ramenant pas d'expectoration. Mais, le plus souvent, elle est productive et ramène une expectoration muco-purulente et souvent abondante.

L'absence d'expectoration est notée dans notre observation personnelle.

II - Les signes généraux

Les malades viennent souvent consulter avec une température relativement peu élevée, ou même normale. Mais si la maladie revêt un caractère aigu, la fièvre est trés élevée à 39° et même plus, et elle peut rester en plateau pendant quelques jours encore, malgré une antibiothérapie intense. Quelquefois même, cette fièvre peut être hectique et inversée. C'est le cas de notre malade dans la phase évoluée de sa maladie.

L'asthénie et l'amaigrissement sont rarement notés surtout au début de la maladie.

L'état général est souvent conservé malgré la forte fièvre. Par contre on observe quelquefois une pâleur des téguments et une décoloration des muqueuses.

III - Les signes physiques

A l'examen clinique du malade, l'attention est surtout attirée vers l'appareil respiratoire. En général son examen ne montre rien de particulier, sinon une zône de condensation plus ou moins localisée dont il faut étudier la nature.

Par ailleurs, cet examen clinique reste entièrement négatif, sauf dans de rares cas où l'on peut noter une déformation hippocratique des doigts et des orteils, comme dans le cas du malade de DEVE.

Un essai de classification, en fonction de la prédominance d'un ou plusieurs signes peut se dégager de cette étude clinique.

Nous distinguerons :

I° Les formes monosymptomatiques.

La forme hémoptoïque représentera principalement cette catégorie. Les malades présentent des hémoptysies solitaires à répétition, à intervalles irréguliers. Aucun autre symptome n'accompagne ces hémoptysies : ni toux, ni expectoration, ni dyspnée, ni fièvre, ni anémie, ni fatigue. Et ce tableau peut durer aussi longtemps que les malades aient été observés (IO, 20 ans...) jusqu'au moment où la maladie rentre dans sa phase que nous appelerons d'aggravation dans le chapitre de l'évolution.

2° Les formes plurisymptomatiques.

Ces formes sont les plus fréquentes. La maladie peut simuler diverses affections selon la prédominance des signes fonctionnels, généraux, physiques et aussi radiologiques. Elle évoquera alors le tableau clinique de tuberculose pulmonaire, de bronchite, d'asthme, de pneumonie ou de bronchopneumonie.

3° Les formes asymptomatiques.

Il serait excessif de prétendre que l'aspergillose bronchopulmonaire puisse se déclarer sans aucun symptome décelable cliniquement. Mais en parcourant la littérature, on remarque que bon nombre de malades viennent consulter leur médecin pour des motifs qui n'ont aucun rapport avec l'aspergillose : médecine de travail, médecine préventive scolaire ou universitaire, au dispensaire.

C'est le cas d'une petite fille de 3 ans qui a été amenée deux fois dans le service du Professeur G. MOURIQUAND. Après son premier séjour où l'on n'a rien trouvé de particulier, l'enfant est revenue, amenée par sa mère, trois ans après, pour une douleur dans la ré-

gion scapulaire gauche. Et l'enfant n'a pas eu d'hémoptysies, pas de crise d'asthme ou d'équivalent mineur. Rien ne pouvait faire penser à une aspergillose en dehors de la découverte fortuite de filaments mycéliens dans le produit d'expectoration.

§

- ETUDE RADIOLOGIQUE -

Etant donné la diversité des formes cliniques de l'aspergillose broncho-pulmonaire, il n'est pas facile d'étudier les images radiologiques qui caractérisent chacune d'elles. Aussi, nous efforcerons-nous de regrouper ces images en lésions radiologiques simples et isolées, ou complexes et multiples.

I - Les images radiologiques fréquemment rencontrées sont faites :

a) d'opacités homogènes non systématisées. Elles peuvent être uniques constituant les images de tumeur, de kyste plein ou de tuberculome ; ou multiples ayant l'aspect d'un cancer pulmonaire métastatique.

b) d'opacités homogènes systématisées se traduisant par une condensation du type pneumonique.

c) d'hyperclarté. Cette image claire intra-pulmonaire est entourée d'un cercle complet plus ou moins régulier. Ce sont en général des images d'hyperclarté localisées, vides de parenchyme dont on étudiera la paroi et le contenu (image en grelot). Il s'agit ici des images de cavernes, d'abcès ou de bulles d'emphysème.

II - Essai de regroupement en lésions radiologiques.

1 - Lésions radiologiques simples, isolées.

Il s'agit d'une ombre, ovoïde assez régulière et strictement limitée, peu dense, de taille variable, entourée d'un liseré clair. C'est le signe du "halo clair" ou du décollement, que DEVE

a proposé de dénommer le signe de la "calotte aérienne". Quand ce liseré clair surmonte cette opacité uniforme dans ses trois quarts supérieurs, il a alors l'aspect d'un croissant clair. Le bord externe de ce croissant clair représente le contour de la cavité pulmonaire.

Un bilan radiotomographique va permettre la mise en évidence du "croissant clair" quelquefois difficilement visible sur le film simple. Cela permettra également de voir plus en détail cette ombre qui évoquera la fameuse image"en grelot".

Cette ombre tumorale siège le plus souvent au sommet du lobe supérieur (40 fois sur 47) d'après la fréquence notée par O. MONOD . Quelquefois au sommet du lobe inférieur. Mais elle peut également se trouver soit dans la région hilaire, soit dans la région axillaire.

L'aspect du parenchyme pulmonaire avoisinant cette image est sain. On ne note pas de trouble de la ventilation.

Cette image radiologique que nous venons d'étudier est la traduction radiologique de l'aspergillome "bronchectasiant" ou secondaire.

2 - Lésions radiologiques complexes multiples.

Elles sont la traduction des images radiologiques des aspergilloses primitives "purement et authentiquement" pulmonaire.

Dans ce cas, les images sont faites d'opacité diffuse, peu homogène, assez dense et floue. On peut rencontrer des images nodulaires ou d'aspect de sclérose. Parfois les images sont faites d'opacité lobaire ou segmentaire sans spécificité.

Mais le plus souvent, les images évoquent surtout des lésions de tuberculose pulmonaire chronique fibreuse.

En réalité, les images radiologiques sont loin d'être systématisées bien qu'elles puissent évoquer l'hypothèse de pneumonie, de cancer bronchique.

Dès lors le diagnostic d'aspergillose pulmonaire est un diagnostic d'élimination ou de découverte opératoire ou nécropsique. C'est en fait, ce qui s'est produit dans l'observation de notre malade.

———§———

- E V O L U T I O N -

L'évolution de l'aspergillose broncho-pulmonaire se fait généralement vers l'aggravation. L'issue fatale se termine par la mort du sujet dans un tableau d'infection aigüe riche en symptomatologie respiratoire et secondairement cardiaque. Néanmoins l'évolution bénigne peut se voir dans les formes aigües de l'aspergillose broncho-pulmonaire primitive et dans certaines formes chroniques quand la thérapeutique est précocement instituée.

Dans les formes aigües.

Dans ces formes aigües, nous rangeons les formes bronchitiques, pneumoniques et broncho-pneumoniques. Le tableau clinique est fait surtout de toux, d'expectoration sanglante ou muco-membraneuse, de dyspnée et parfois de fièvre élevée.

L'évolution est le plus souvent bénigne. Toutefois le passage à la chronicité est possible.

Dans les formes chroniques.

L'évolution se fait le plus souvent en deux phases :

I° Phase silencieuse, dont le début clinique de la maladie est insidieux. Les premières et seules manifestations cliniques sont des hémoptysies solitaires de sang rouge. Il n'y a ni fièvre, ni anémie ni amaigrissement, on note quelquefois de la toux avec ou sans expectoration. Les radiographies pratiquées peuvent révéler des images plus ou moins typiques de la maladie, lesquelles restent identiques, comme le

tableau clinique, aussi longtemps qu'il a été donné de les observer (cinq ans, dix ans, et même plus).

Si le diagnostic positif est posé à ce moment et le traitement surtout chirurgical, est institué, l'évolution est souvent favorable. Des guérisons ont été signalées après un traitement précocement appliqué.

Sinon la maladie rentre dans une deuxième phase que nous appelerons :

2° Phase d'aggravation : dans laquelle les manifestations cliniques, jusque là discrètes, vont s'amplifier, avec une note dominante de surinfection. Les hémoptysies seront plus ou moins fréquentes et abondantes accompagnées de forte fièvre, d'expectoration purulente, d'anémie, d'insuffisance respiratoire et secondairement cardiaque. Et le sujet s'éteint dans le marasme.

MM. O. MONOD, G. PESLE et A. MEYER pensent que la coupure de l'évolution en deux périodes se justifie non seulement cliniquement mais bactériologiquement.

Dans la première période, le champignon est vivant, car il est possible de le cultiver à partir de l'expectoration ou des pièces d'exérèse. Mais jamais, on ne trouve ni bacilles de Koch, ni germes pyogènes.

A l'opposé, dans la deuxième période, le champignon est mort. On peut alors mettre en évidence, soit des germes banaux, soit des bacilles de Koch. Mais la culture du champignon reste toujours négative.

En conclusion, pour ces auteurs, "on assiste à une sorte d'exclusion réciproque : quand on peut cultiver le champignon, on ne trouve pas de germe microbiens ; quand on peut cultiver des germes (bacilles de Koch ou germes pyogènes) le champignon est mort".

Si le fait est indubitable dans les aspergillomes primitifs, ce n'est pas la règle dans les formes secondaires, comme le prouvent plusieurs observations publiées dans la littérature : on peut assister à un syndrome bronchorrheique important alors que la pousse du champignon dans les cultures témoigne de sa vitalité. On ne peut donc parler d'antagonisme entre mycose et germes d'infection dans les formes secondaires.

Une autre évolution, paradoxale, a été également notée et signalée par MM. J.P. LEMERCIER et F. MANOUVRIER chez une malade atteinte d'aspergillome bronchectasiant et aspergillose bronchique, régulièrement surveillée pendant douze ans. C'est seulement à la fin de l'évolution qu'ils ont pu mettre en évidence, dans les sécrétions bronchiques un aspergillus fumigatus poussant sur les cultures, alors que la toux et les expectorations purulentes sont les premiers signes et résument la symptomatologie pendant les cinq premières années de la maladie. Il a été également noté la présence intermittente de bacilles de koch dans les crachats.

Enfin, dans un autre cas d'aspergillose pulmonaire primitive (M.G. MOURIQUAND), on a assisté à une présence simultanée de germes pyogènes banaux et des champignons du genre d'aspergillus fumigatus, poussant sur culture dans les expectorations et dans les produits de ponction pulmonaire profonde.

§

- ESSAI DE SYNTHESE ANATOMO-CLINIQUE -

Selon les critères étiologique et anatomo-pathologique d'une part, et les critères clinique, radiologique et évolutif d'autre part, un essai d'étude anatomo-clinique de regroupement peut être tenté. Et pour rester dans le domaine pratique, nous envisagerons deux grandes formes :

I° Les formes systématisées.
2° Les formes non systématisées.

Les formes systématisées.

Primitives ou secondaires, elles seront représentées essentiellement par les aspergillomes broncho-pulmonaires.

Du point de vue radiologique, nous rappelons simplement la caractéristique image tumorale, arrondie, surmontée d'un croissant clair.

Cliniquement, le tableau est dominé par des hémoptysies à répétition, à intervalles irréguliers, durant de nombreuses années avec conservation remarquable de l'état général.

Les formes non systématisées.

Ces formes peuvent être représentées par les manifestations de l'aspergillose pulmonaire autres que l'aspergillome, avec lésions extensives et mutilantes du parenchyme pulmonaire.

Du point de vue radiologique, aucune image n'est caractéristique de l'aspergillose broncho-pulmonaire dans ces formes non systéma-

tisées, car on peut évoquer le diagnostic radiologique de tuberculose pulmonaire, de cancer pulmonaire ou de "pneumonie".

De plus, le tableau clinique n'est plus fait d'hémoptysies solitaires. Celles-ci sont accompagnées d'autres signes qui feront penser aux affections sus-citées.

Et cet état de fait conditionne l'évolution chronique de la maladie qui se fait le plus souvent vers l'aggravation à plus ou moins brève échéance.

Nous n'ignorons pas tout ce qu'un tel schéma comporte d'inexactitude. Il est bien certain que l'aspergillome bronchique, non traité finit par donner à la longue un aspect anatomo-clinique superposable à celui de l'aspergillose broncho-pulmonaire mutilante et diffuse telle que nous l'avons décrite. Cependant, il n'en reste pas moins vrai que, dans la majorité des cas, l'aspergillome broncho-pulmonaire offre une symptomatologie clinique et radiologique, une disposition topographique assez systématisées pour que le diagnostic de mycose pulmonaire à forme pseudo-tumorale soit évoqué. A l'inverse, le tableau anatomo-clinique et évolutif de l'aspergillose broncho-pulmonaire affecte toujours une livrée d'emprunt.

En d'autres termes, et sur le plan pratique, les conditions de diagnostic de ces deux formes systématisées et non systématisées de l'aspergillose broncho-pulmonaire seront différentes :

- dans les aspergilloses bronchiques, le diagnostic positif de mycose pulmonaire sera généralement posé et la discussion portera sur la valeur des critères fonctionnels, radiologiques et biologiques ayant amené cette conclusion.

- dans les aspergilloses broncho-pulmonaires à formes non systématisées, le diagnostic positif sera l'aboutissant d'une série de diagnostics d'élimination ou sera une surprise d'examen anatomo-pathologique sur des pièces d'exérèse ou d'autopsie.

Ce sont ces conditions de diagnostic que nous allons étudier maintenant.

- D I A G N O S T I C -

Le diagnostic positif de l'aspergillose broncho-pulmonaire se base sur un ensemble de faits cliniques, radiologiques et biologiques. Et sur le plan pratique, il sera envisagé de façon fort différente selon les formes anatomo-cliniques rencontrées.

I°- Dans les formes systématisées.

Tout sera fait pour confirmer le diagnostic positif déjà évoqué sur :

a) Les signes fonctionnels.

En effet, les hémoptysies, la dyspnée,la toux et les expectorations attirent toujours l'attention sur l'appareil pulmonaire.Mais il n'y a que les hémoptysies qui dominent la scène clinique tout le long de la maladie. MACAIGNE et NICAUD n'ont-ils pas écrit : "Des hémoptysies répétées peuvent être le seul signe constaté durant de très nombreuses années - durant 52 ans dans un de leurs cas ! - avec conservation très remarquable de l'état général".

b) La radiologie.

C'est un temps capital du diagnostic, car si le tableau clinique n'est pas trés évocateur dans l'aspergillose broncho-pulmonaire, par contre, l'image radiologique est d'un grand secours et permet souvent d'orienter le diagnostic.

Cette image tumorale, ronde, surmontée d'un croissant clair identique à elle même, le plus souvent sans variation de taille, ni d'aspect, aussi longtemps qu'il a été donné de l'observer, évoquera le diagnostic d'aspergillome.

c) Les examens de crachats et des sécrétions bronchiques.

Ils consistent dans la recherche des éléments mycéliens dans les expectorations ou dans les sécrétions bronchiques. Elle sera effectuée sous forme d'un examen direct et d'une culture sur des milieux spéciaux (SABOURAUD - CZAPEK)

La positivité de cet examen n'a de valeur que s'il a été effectué à plusieurs reprises, suivi d'une culture positive, et à condition que les crachats soient fraîchement recueillis et conservés à l'abri de toute souillure.

On pratiquera également la recherche des microbes pyogènes et des bacilles de Koch au cours de cet examen.

d) La bronchoscopie et la bronchographie lipiodolée.

L'intérêt de la bronchoscopie permet d'apprécier l'extension bronchogène de l'aspergillose. Habituellement, la bronche correspondant à l'aspergillome a une muqueuse rouge, oedématiée et hyperhemiée sur une distance plus ou moins grande.

Cet examen permet également un prélèvement direct in situ des fragments mycéliens dont la découverte et l'identification auront plus de valeur que leur existence dans les crachats.

Quant à la bronchographie lipiodolée, son intérêt est de montrer, les bronches voisines de l'image tumorale, qui sont déviées, refoulées, mais non amputées.

La prédominance des hémoptysies à répétition, l'existence d'une image tumorale "en grelot" et surmontée d'un croissant clair, la présence, à plusieurs reprises, de fragments mycéliens dans les crachats et les sécrétions bronchiques permettront donc le diagnostic sur l'aspergillome.

Mais les observations publiées dans la littérature ont montré que les faits cliniques, radiologiques et biologiques ne sont pas toujours aussi positifs que nous les avons décrits précédemment :

les hémoptysies peuvent manquer, les images radiologiques être moins évocatrices ; les recherches et les cultures mycologiques peuvent ne donner que des résultats négatifs. L'aspergillone, serait ainsi une surprise opératoire ou une découverte histo-pathologique sur pièce d'exérèse ou nécropsique.

Alors cela impose un diagnostic différentiel qui sera fait dans tous les cas à titre systématique.

L'étude du diagnostic différentiel sera axée sur une discussion radiologique des images.

On éliminera successivement :

I - Le kyste hydatique
2 - Le cancer bronchiolaire
3 - Le tuberculome
4 - L'abcès chronique

Bien entendu, on fera également des recherches des cellules cancéreuses dans les produits prélevés par broncho-aspiration.

2° Dans les formes non systématisées.

Dans les manifestations de l'aspergillose bronchopulmonaire, autres que l'aspergillone, il n'y a ni individualité clinique, in individualité radiologique.

En effet l'allure clinique de la maladie fera penser, en premier lieu, à une tuberculose pulmonaire, puis a un cancer bronchique et à une dilatation de bronche qui ne sera éliminée qu'après un lipiodol...

Quant à l'image radiologique, elle est loin d'être systématisée et évocatrice comme dans l'aspergillome. Cette image est surtout faite d'une opacité diffuse, peu homogène, assez dense et floue. Cela peut évoquer les hypothèses d'abcès de poumon, de pneumonie et de cancer bronchique.

Il ne reste alors que les moyens biologiques pour permettre d'établir un diagnostic positif qui est, en fait, un diagnostic d'élimination.

On éliminera successivement :

I° La tuberculose pulmonaire.

Les réactions à la tuberculine : cutiréaction, intradermoréaction, souvent positives n'auront qu'une valeur médiocre et n'excluront pas, pour cela, à la possibilité d'une mycose pulmonaire.

Les examens de crachats et du liquide gastrique répétés seront demandés, en vue d'une recherche systématique des bacilles de Koch. La présence de B.K. lèvera tous les doutes. Mais en parcourant la littérature, on remarque que chez des malades étiquettés formellement atteints d'une aspergillose pulmonaire, la présence de BK dans les produits d'expectoration a été notée, si intermittente soit-elle. C'est alors que se pose le problème de l'élimination des bacilles acido-alcoolo-résistants non tuberculeux, qui n'est pas chose toujours aussi aisée que la théorie le laisserait supposer.

2° Après s'être assuré qu'il ne s'agit pas de tuberculose pulmonaire, on mettra tout en oeuvre pour éliminer les autres diagnostics possibles : abcès de poumon, cancer bronchique.

Pour pouvoir orienter le diagnostic d'aspergillose pulmonaire, surtout dans ses formes non systématisées, il faut déceler dans les crachats ou les produits d'aspiration bronchiques, des grains mycosiques et des filaments du champignon.

L'examen direct du champignon sera suivi d'une culture sur milieux spéciaux (SABOURAND, CZAPEK). Elle est indispensable pour permettre d'affirmer le caractère réellement pathogène des produits mycéliens observés.

D'autres examens peuvent être encore demandés dans le domaine biologique. Ce sont :

I° L'intra-dermo-réaction.

La positivité de la réaction intradermique à l'aspergilline serait fort intéressante si le saprophytisme de l'aspergillus ne lui retirait pas beaucoup d'intérêt. MM. BARIETY rapporte que certains mycologues vont jusqu'à dire qu'elle se retrouve positive chez plus de la moitié des sujets pris au hasard d'une population quelconque. A l'opposé ORIE, DE VRIES et KIKSTRA n'obtiennent que 5 fois une réaction positive chez douze malades atteints d'aspergillose.

Il ne semble donc pas, à la lueur de ces renseignements que les réactions intradermiques aient une valeur diagnostique appréciable.

2° Tests d'allergie et immunologiques.

Récemment, une étude sur la valeur des tests d'allergie cutanée et bronchique, et des tests immunologiques sanguins a été rapportée dans un article publiée par MM. J. BRUN et M. PERRIN FAYOLLE.

Les auteurs pensent qu'il faut qu'il y ait un état de sensibilité générale de l'organisme à la faveur de l'agression pour que le test d'allergie cutanée soit positif avec passage dans le sang d'anticorps. Or, les atteintes pulmonaires, poursuivent-ils, sont essentiellement du type inflammatoire entraînant un conflit qui reste le plus souvent localisé. De plus la possibilité de fausse réaction peut se voir.

Quant aux tests immunologiques sanguins, le résultat est incertain. Cet examen permet d'éliminer l'hypothèse d'un simple saprophyte du champignon par le passage d'anticorps antimycosique dans le sang.

Nous avons vu d'après cette étude rapide du diagnostic d'aspergillose pulmonaire qu'il n'est pas toujours possible de l'évoquer. Il faut la concordance des divers moyens d'investigations :cliniques, radiologiques,anatomo-pathologique pour permettre d'orienter le diagnostic.

La difficulté vient également du fait qu'on ne pense pas toujours à une possibilité de mycose pulmonaire, en particulier l'aspergillose. Et c'est ainsi que nous rappelons le juste conseil de SERGENT : "Le grand secret du diagnostic (des mycoses pulmonaires)est d'y penser de parti pris, en présence de toute affection pulmonaire qui n'a pas fait sa preuve avec certitude".

§

- P A T H O G E N I E -

Nous avons vu dans le chapitre de l'étiologie que l'aspergillus est un hôte saprophyte des voies respiratoires et qu'il est inhalé journellement. Le mode d'infection se fait donc par voie aérienne. L'avis des auteurs est unanime sur ce point. Mais le problème pathogénique de l'aspergillose broncho-pulmonaire n'est pas là.

Le problème est d'abord celui du saprophytisme. Pendant longtemps, les champignons ont été considérés comme de simples saprophytes sans aucun rôle pathogène. MM. O. MONOD, G. PESLE et A. MEYER ont écrit : "L'aspergillome existe très longtemps (17 et 30 ans dans deux de nos cas) sans altérer la santé des malades. C'est un saprophyte ; et s'il est pathogène, c'est à la façon d'un corps étranger longtemps bien toléré"...

Mais en réalité, le problème est plus complexe. Et l'équation champignon = saprophyte doit être revisée. Tout d'abord, aucun caractère microscopique ou macroscopique ne permet d'individualiser les germes pathogènes. De plus, la forme saprophyte "présente comme caractère essentiel d'être éminemment variable et changeante, contrairement aux éléments pathogènes... " (M.J. COUDERT).

Il n'est certes pas facile de saisir dans quelles circonstances, le champignon peut devenir pathogène.

On a d'abord émis l'hypothèse d'une diminution des défenses naturelles de l'organisme par une maladie antérieure (diabète, syphilis cancer en dehors de la localisation pulmonaire). Il en serait de même

des facteurs de débilitation liées à l'âge, ou à une avitaminose, particulièrement du groupe B.

D'autres auteurs ont fait jouer un rôle possible aux antibiotiques dans l'installation et le développement de l'aspergillose. Pour eux, il y a une concurrence vitale entre la flore microbienne et le champignon. La flore microbienne sensible aux antibiotiques disparaît et sera éliminée faisant place à l'aspergillus. Ils ajoutent également que, sur ce processus, l'antibiotique aurait une action plus directe sur la nutrition et la virulence des champignons, particulièrement de l'aspergillus. Des expériences in vitro ont été pratiquées et furent assez démonstratives : TOMASETWSKI, WOODS et KLINGMAN, ainsi que G.D. PESLE cités par G. DOLLE, ont procédé à de telles expériences.

D'autres auteurs, tels que SIDRANSKY et PEARL avancent le rôle favorisant des corticostéroïdes dans l'apparition des mycoses pulmonaires. Ils viennent de rapporter récemment vingt nouveaux cas de mycoses pulmonaires dont I9 concernaient des malades traités par des antibiotiques et des corticoïdes pour diverses raisons.

Peut-on déjà tirer une conclusion de ces circonstances générales dans l'apparition des mycoses pulmonaires ?

La diminution des défenses naturelles de l'organisme ne semble pas jouer un rôle bien défini ; car le fait n'est vrai que dans quelques cas particuliers. Dans la plupart des observations publiées depuis une douzaine d'années, l'aspergillose broncho-pulmonaire s'est déclarée chez des gens qui n'ont aucun passé pathologique notable.

Par contre, l'installation et le développement d'une mycose pulmonaire après une antibiothérapie massive semblent rallier l'unanimité des auteurs.

Quant au rôle favorisant des corticoïdes, il est encore trop tôt pour se faire une opinion certaine sur ce point.

A côté des circonstances générales, interviennent les facteurs de localisation.

Des auteurs insistent sur l'existence des traumatismes ou des plaies au niveau de la muqueuse bronchique comme cause de fixation du champignon à ce niveau ou même dans une quelconque région de l'organisme (MARAT).

L'apparition des mycoses sur des poumons pathologiques est plus fréquente que sur des poumons vierges. Dans la pathologie pulmonaire, la tuberculose est le plus souvent en cause, surtout quand elle est guérie : la contamination se fait alors sur des cavernes anciennes détergées ou des formations bulleuses séquellaires. La greffe mycosique peut également se faire après toute agression infectieuse qui a fragilisé l'arbre broncho-pulmonaire.

Mais tous ces faits ne concernent que les mycoses pulmonaires secondaires, sans qu'on puisse expliquer pourquoi et dans quelles conditions le champignon se greffe et se développe sur des poumons préalablement sains.

En réalité, cette pathogénie de l'aspergillose broncho-pulmonaire reste nébuleuse malgré l'augmentation incessante du nombre des observations publiées dans la littérature.

§

- T R A I T E M E N T -

Devant le problème étio-pathogénique qu'elle pose, devant les caractères anatomo-pathologiques des lésions selon les formes rencontrées, il est évident que le traitement, surtout médical, de l'aspergillose broncho-pulmonaire n'est ni facile, ni toujours efficace. En fait ce traitement se solde le plus souvent par un échec.

Néanmoins nous essayerons de passer en revue les moyens thérapeutiques actuellement utilisés, leurs indications et leurs résultats

I - Les moyens thérapeutiques :

Ces moyens thérapeutiques sont médicaux et chirurgicaux.

A - Moyens médicaux.

Dans l'arsenal thérapeutique médical, nous citerons principalement :

- Iode et iodure. L'iode sera donné sous forme d'iodure de potassium à la fois par voie buccale et intra-musculaire. Les doses journalières sont de 3 à 4 g qu'on augmente progressivement jusqu'à atteindre IO g au maximum. Il s'agit là d'une médication classique, trop souvent oubliée.

- La mycostatine : un des premiers antibiotiques antifungiques se donne à raison de IO à 20 Comprimés par jour, per os.

- La griséofulvine autre antibiotique antifungique, se prescrit per os à raison de I g par jour environ. In vitro, œ médicament n'a pas beaucoup d'action sur les aspergillus, mais il a été utilisé avec quelques résultats heureux en clinique.

- L'amphotéricine B est à notre connaissance le dernier né des antibiotiques antifungiques. Il est isolé en 1955 par GOLD et Collaborateurs et VANDEPUTTE et Coll., d'une espèce de streptomyces trouvé dans le sol vénézuelien. Il se donne par voie orale à des doses variants entre 2 et 10 g par jour en moyenne. Mais il est surtout prescrit par voie veineuse en perfusion lente de 6 à 8h dans 500 ml de glucose isotonique à 5%, au rythme de 2 perfusions par semaine. Doses 0,2 mg/Kg jusqu'à 1 mg/ K dose optimale.

Ce médicament demande une préparation spéciale et doit être appliqué avec prudence et selon des règles strictes d'après E. DROUHET.

B - Moyens chirurgicaux.

C'est une exérèse complète en un ou deux temps. En s'aidant d'un reperage topographique soigneux, on pratique soit une segmentectomie , soit une lobectomie.

D'autres auteurs préconisent la speléotomie en cas d'insuffisance fonctionnelle respiratoire.

2 - Indications et résultats :

Les indications varieront en fonction des formes anatomo-cliniques rencontrées. Mais sur le plan pratique on ne retiendra que deux formes :

1° - Les formes localisées, circonscrites. Ce sont les aspergillomes. Qu'ils soient primitifs, aspergillomes bronchectastasiants selon O. MONOD et Collab. ou secondaires, tous relèvent de la chirurgie, mais à la condition que l'exérèse soit possible du fait de l'âge, de la localisation lésionnelle et du stade évolutif de la maladie.

Certains auteurs préconisent un traitement antimycosique par voie générale post-opératoire.

2° - Dans les autres formes, les moyens médicaux, trouvent leurs indications bien que les résultats soient assez décevants. Néanmoins quelques succès thérapeutiques ont été notés et signalés.

- Les formes bronchiques pures : bronchite aspergillaire asthmatogène ou allergique et bronchite aspergillaire muco-membraneuse sont justiciables d'un traitement ioduré, associé aux antifungiques classiques in situ ou par voie générale :

- Dans une forme broncho-pulmonaire diffuse, MM.J. BRUN et M. PERRIN-FAYOLLE ont rapporté un cas favorable avec la thérapeutique iodée associée à la mycostatine à hautes doses (20 comprimés par jour).

- Egalement dans une forme bronchique due à l'Aspergillus fumigatus, M. P. MORERE a obtenu un succès en prescrivant I g par jour de griséofulvine pendant six semaines, bien que son activité in vitro contre les aspergillus soit assez faible.

- Enfin, l'Amphotéricine B trouve une indication trés limitée à des formes particulièrement rebelles et à des formes circonscrites inopérables. Ce médicament souvent mal toléré, semble-t-il, a une efficacité induscutable d'après les auteurs qui l'ont essayé. M.E. DROUHET a rapporté le cas d'un malade grave, atteint d'un aspergillome pulmonaire bilatéral inopérable. L'amphotéricine B, administrée par voie veineuse pendant 4 mois a amélioré d'une façon spectaculaire l'état cachectique du malade qui a repris du poids. Mais elle n'a pas modifié les lésions et l'infection fongique. L'arrêt du traitement a été suivi par l'issue fatale.

§

- C O N C L U S I O N S -

I°- A l'occasion d'une observation d'aspergillose pulmonaire primitive généralisée à forme pseudo-tuberculeuse, nous avons essayé de retrouver dans la littérature assez copieuse qui traite de cette affection, les données étio-pathogéniques cliniques, radiologiques, évolutives et anatomo-pathologiques qui la caractérisent. Nous avons voulu également en extraire les notions essentielles, indispensables à l'établissement d'un diagnostic difficile et d'une thérapeutique nécessaire, bien que malheureusement souvent inefficace.

2°- L'aspergillose pulmonaire généralisée apparaît comme une affection trés différente des mycoses localisées, de l'aspergillome intra-cavitaire en particulier. Elle est certainement beaucoup plus rare. Cliniquement, radiologiquement, anatomiquement, elle en diffère considérablement. Elle ne pose ni les mêmes problèmes diagnostiques, ni les mêmes indications thérapeutiques.

3°- Il ne semble pas possible actuellement d'établir des données étiologiques précises, ni de brosser un tableau clinique évocateur de cette affection. Aucun symptome indiscutable ne permet, en face d'un tel malade, d'affirmer le diagnostic, voire même de le soupçonner. Il faut y penser systématiquement en face d'une affection pulmonaire chronique, qui ne fait pas rapidement et nettement sa preuve bactériologique, et résiste à un traitement approprié et bien conduit. Il y aura lieu de déclancher, et plus encore de répéter les examens de laboratoire indispensables.

4°- La radiologie, souvent trés évocatrice dans l'aspergillome, est ici le plus souvent atypique et trompeuse.

5°- L'étude anatomo-pathologique laisse soupçonner le diagnostic sur la constatation d'un enduit noirâtre, tapissant des cavernes à parois lisses ou anfractueuses, et correspondant, sous le microscope, au feutrage mycélien. Histologiquement, celui-ci s'accompagne de lésions variées non spécifiques : nécrose, granulome inflammatoire... Nous rappelons à ce propos l'aspect sarcoïdosique trompeur que revêtaient les ganglions prélevés par biopsie de DANIELS, ou recueillis à l'autopsie.

6°- Malgré la découverte à un seul examen, de bacilles acido-résistants dont la nature exacte nous parait actuellement sujette à discussion, nous considérons cette aspergillose comme primitive. Rien dans les constatations anatomo-pathologiques ne nous permet d'affirmer l'existence d'une tuberculose préexistante, dans un parenchyme très remanié par la longue évolution de la mycose et par de fortes doses d'antibiotiques anti-tuberculeux longtemps prolongés (INH en particulier).

7°- Faute de diagnostic, nous n'avons en fait pas appliqué une thérapeutique judicieuse, et la corticothérapie, qui a pu paraître influencer favorablement le cours de la maladie, ne l'a fait que superficiellement et temporairement. Il n'est même pas exclu, si l'on en croit certaines théories pathogéniques qu'elle ait eu un fâcheux effet.

L'extension considérable de l'affection, éliminait d'emblée toute indication opératoire. Les résultats médiocres des thérapeutiques médicales que nous avons relevés dans la littérature, nous consolent un peu de ne pas les avoir appliquées.

Le Président de la Thèse

P. GALY

VU, le Doyen

HERMANN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 12 AVRIL 1963.

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université.

P. LOUIS

- B I B L I O G R A P H I E -

ABBOTT (J.D.) FERNANDO (H.V.J.) GURLING (K) et MEADE (B.W.)

Aspergillose pulmonaire consécutive à une broncho-pneumonie post-grippale traitée par les antibiotiques.
Brit.Med. J., 8 Mars I952 - N° 4757, 523-525.

ANSEL (M)

Mycoses et champignons parasites de l'homme.
Editions G. DOIN et Cie I957.

ANTONNELLI (J) MATHEY, HERVE (J), COURNOT (L) et Mlle CHOLLET

Aspergillome bronchique ; traitement prolongé par la mycostatine. Guérison.
Bull. et Mém. Soc. Méd Hop. Paris I959, 75, n°I6-I7, 564-568.

BADROUILLARD (R)

Le mégamycétome pulmonaire ou aspergillome intra-cavitaire
Thèse Lyon I956, N° 206.

BALGAIRIES (E), AUPETIT et LENOIR

Aspergillomes intra-cavitaires chez les pneumoconiotiques.
Le poumon et le coeur I960, 3, 253.

BARIETY (M) POULET (J) MONOD (O) et DE BRUX (J)

Aspergillose aigüe purement pulmonaire à forme de cancer bronchique.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 4ème série. 73ème année 3-5-57, 397-4II.

BARIETY (M), CHOUBRAC, BILSKI, PASQUIER et PAILLAS.

Leucose lymphoïde avec Hypersplénomégalie. Action de la D-Cortisone. Thrombose leucosique de la veine cave supérieure.
Tuberculose et aspergillose terminales.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris I957 n° 33-34 - II02-II09.

BARIETY (M), POULET (J) et MONOD (O)

Les manifestations bronchiques et pulmonaires autre que l'aspergillome bronchectasiant.
J. Fr. Méd et Chir. Thor. I96I, I5, n° 4.

BOULET (P) HARANT (H), MIROUZE (J), RIOUX (J.A.) BARJON (P) BERTRAND (A) ET MENARD (A).

Aspergillome pulmonaire secondaire à forme bilatérale et "ectasiante".
Sem. Hôp. Paris I958, 2,99.

BOURGEOIS (P)

Maladies de l'appareil respiratoire.
Collection Flammarion Pages I82 et 842.

BRUN (J) et PERRIN-FAYOLLE (M)

Les mycoses pulmonaires.
Rev. Lyonn. Méd. N° spécial I962, XI, 343.

BREA (M).

A propos de l'aspergillome bronchectasiant.
J. Fr. Méd. et Chir. Thor. I952, -, 5I4.

BRUNNER (A)

Le soit-disant aspergillome.
Schw. Med. Wschr. I958, 88, n° 23, 559-563.

CONANT N.F.

Manual of Clinical Mycology.
W.B. - Saunders - Edit.
Philadelphia I954

COUDERT (J).

Aspects cliniques et thérapeutiques des aspergilloses pulmonaires.
Revue Lyonn. Méd. I5 Mars I957, 65, 222-228.

COUDERT (J) et PERRIN FAYOLLE (M)

A propos de 25 observations lyonnaises d'aspergillose pulmonaire.
Journal de Méd. Lyon I96I - n° 983.

CHARNEAU (A)

Contribution à l'étude de l'aspergillome bronchectasiant.
Thèse Paris I954, n° 84.

CORNET (E), KERNES (J.P.) MOIGNELEAU (H), DUPON (R) et COIFFARD (P)

Un cas d'aspergillome bronchectasiant précocement infecté.
Le Poumon et le coeur Mars I957, I3, n° 3, 22I-229.

DEVE (F)

Une nouvelle forme anatomo-radiologique de mycose pulmonaire primitive : le mégamycétome intra-bronchectasique.
Arch. Méd. Chir. app. resp. I938, I3,337.

DEVE (F)

Le signe radiologique de la calotte aérienne n'est pas rigoureusement pathognomonique du kyste hydatique.
Travaux de DEVE (293)

DIEULAFOY (G) , CHANTEMESSE (A) et WIDAL (G.F.I.)

Une pseudo-tuberculose mycosique.
Congrès de Berlin I889. Gazette des Hôpitaux 5 août I890, p.82I.

DOLLE (G)

A propos d'une observation d'aspergillome pulmonaire intra-cavitaire chez un tuberculeux guéri, rôle possible des anti-biotiques.
Thèse Paris I960 n° 77.

DROUHET (E)

Action de l'Amphotéricine B.
Semaine des Hôpitaux I96I n° 2, I0I-I39.

DUROUX, JARNIOUX, OUGIER et LEMAIRE.

Mycose pulmonaire mortelle provoquée par les antibiotiques.
J. Fr. Méd. et Chir. Thor. I954, 8, 422-423.

DUROUX (A) SOMIA (A) et DROUHET (E).

Aspergillomes greffés sur des vieilles cavernes tuberculeuses.
J. Fr. Méd. et Chir. Thor. I960, 6; 729.

ENJALBERT (J)

Problèmes posés par les mycoses en pneumologie. Diagnostic de l'aspergillose broncho-pulmonaire.
Réunion de pneumo-phtisiologie du Sud-Ouest et des Pyrénées 23-5-59.

ENJALBERT (J) SEGRETAIN (G) et ESCHAPASSE et Colla.

Deux cas d'aspergillose pulmonaire. Etude anatomo-pathologique.
Mycologie Médicale I956. Expans. édit.

EVEN, LECHEVALLIER et SORS.

L'aspergillome bronchectasiant.
Soc. Méd. Hôp. Paris I952, I5.2.I952 p. 280.

FONTOYNONT (M) et BOUCHER (H)

Contribution à l'étude des mycoses de Madagascar.
Extrait des Annales de Dermatologie et Syphiligraphie I923,4.
N° 4 et 5.

GASCARD (E)

Les mycoses pulmonaires.
Marseille Médical I955, 92,N° 7, 4I6-433.

GERNEZ-RIEUX (Ch), DELARUE (J) et VOISIN (C) et SAVINEL (E)

Aspergillome bronchectasiant greffé sur une pneumoconiose mixte à l'amiante et au Kieselguhr.
Lille Médical I959, 4, 373.

HERTZOG (P), TOTY (L), PERSONNE (C) BUTEZ (J) et SANCHEZ (M)

Du polymorphisme des aspergillomes broncho-pulmonaires.
J. Fr. Méd. et Chir. Thor. I96I, I5, N° 4.

HINSON (K), MOON (A) et PLUMMER (N)

Broncho-pulmonary aspergillosis.
Thorax-I952, 7, 3I7.

HURIEZ (C), BIGUET (J), DESMONS (F) et ANDRIEUX (S)

La griséofulvine Antimycosique nouveau actif par voie orale.
Concours médical I960 n° I2, I477 - I487.

INSTITUT PASTEUR et Soc. Fr. Mycologie médicale.

Mycologie médicale I956. Expansion Edit.

LAGEZE (P), BERARD (M) GALY (P) et TOURAINE (R)

Le mégamycétome pulmonaire ou aspergillome intra-cavitaire.
(à propos de trois cas).
J. Fr. Méd. et Chir. Thor. I953, 6.

LAGEZE (P), TOURAINE (R) et PATIN (R).

Aspergillome pulmonaire développé dans une caverne pulmonaire fibreuse.
Lyon médical I953 ; I89, I32.

LAHOURCADE (M)

L'aspergillome pulmonaire. Pathologie et Pathogénie.
Pathologie et Biologie I96I, 9, I7.

LALLEMAND (M) et GIUSANO (L)

L'aspergillome pulmonaire (à propos d'un cas nouveau).
Marseille Médical I954, 7, 497-500.

LANGERON

Contribution à l'étude des pseudo-tuberculoses microbiennes
Thèse Lyon I9I6.

LAUTIER (P)

Les mycoses pulmonaires.
Rev. Prat. 2I Janvier I956; 6,n° 3, 289-300.

LEMERCIER (J.P.)

Une mycose pulmonaire qui fut décrite par DEVE : mégamycétome intra-bronchectasique ou aspergillome bronchectasiant.
Rouen Médical I958, 2, N° 9 page 35.

LEMERCIER (J.P.) et MANOUVRIER (F)

Aspergillome bronchectasiant et aspergillose bronchique.
J. Fr. Med. et Chir. Thor. I958, 2, I54-I63.

LE NOUENE, ESQUIROL et ARDAILLOU

Aspergillome bronchectasiant multiple (3 localisations)
Presse Médicale, 23 Mai I956, 64; n° 4I, 974 - 976.

LIARAS et HOUEL (J)

Aspergillose secondaire à tuberculose pulmonaire.
Afrique Française Chir. sept-oct. I957, I5, N° 5, 492 - 495.

MANOUVRIER (F)

L'aspergillose broncho-pulmonaire.
Rouen Médical, I958,2, n° 9. P. 45.

MEYER (A),MONOD (O),PESLE (G), ROY (L), ZIVY (P) et KUENTZ (J)

L'aspergillome bronchique.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris I956,I9-20,554.

MONOD (O)

A propos des aspergillomes.
J. Fr. Méd. Chir. Thor. I96I,I5,N° 4, 529.

MONOD (O) PESLE (G) MEYER (A)

L'aspergillome bronchectasiant.
Sem. Hôp. Paris I957, 33, 3588.

MONOD (O), PESLE (G) et SEGRETAIN (G)

L'aspergillome bronchectasiant.
Presse Médicale I95I, 59,I557.

ORIE (N-G) DE VRIES (G.A.) et KIKSTRA (A)

Growth of aspergillus in the human lung.
Am. Rev. Resp. Dis. I960,82-2,649-662.

PEER (E.T.)

Case of aspergillosis treated with Amphotericin "B".
Dis. of the Chest. vol. XXXVIII I960, n° 2, p. 222.

PLAUCHU, POTTON et Mlle RITTAUD

Aspergillome intracavitaire.
Lyon Médical I954, 4,277-284.

POULET (J)

Les aspergilloses bronchiques et pulmonaires - Technique et thérapeutique en pneumologie.
Nouvelle série 2, n° I4,p. I75-I83. L'expansion éd.

QUILLEC (P)

A propos d'un cas d'aspergillomes bilatéraux secondaires.
J. Fr. Méd. et Chir. Thor. I958, 2,228.

RENON (L)

a) Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo--tuberculose aspergillaire. Thèse Paris I893.
b) Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme. C.R. Soc. Biol. Paris I895 - I896.

ROBERT D'ESHOUGUES (J) et MORERE (P)

Les Mycoses pulmonaires.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

RODRIGUEZ (F) (Lisbonne)

L'aspergillome, mycoses des cavités broncho-pulmonaires. Contribution de deux cas à la connaissance de la pathogénie et du diagnostic.
J. Fr. Méd. Chir. Thor. I959, I3 ; n° 2 ; I79-I92.

ROCHET S.

Etude sur l'aspergillose pulmonaire.
Thèse Lyon I943 - n° 44.

SPENCER H.

Pathology of the lung.
I volume 850 p.
Perganon Press. Edit.
Oxford. I962.

SANTY (P) TOURAINE (R)

Un cas de méganycétome pulmonaire traité par exérèse.
Lyon Médical I956, I8 - 389 - 395.

SEGRETAIN (G) et Mme VIEU (M)

Forme parasitaire des aspergillus dans l'aspergillome bronchique. Diagnostic biologique des aspergilloses broncho-pulmonaires.
Mycologie Médicale I956 - Expansion édit.

SIDRANSKY et PEARL

Diseases of the Chest. I96I, 6 ; 630.

THOMAS et METRAS

L'image en grelot en radiologie pulmonaire.
Presse Médicale. I946 n° 47 - 644 - 645.

VILLAR (T.G.) CORTEZ PIMENTEL (J) and FREITAS E. COSTA (M)

The tumour-like forms of aspergillosis of the lung (pulmonary aspergilloma)
Thorax I962, I7, n° I 22-28.

VLAKHOV (K) et KARPAROV (M) (Plovdiv - Bulgarie)

Aspergillome pulmonaire bilatéral et Moniliomes pulmonaires.
Journal de Radiologie, d'Electroradiologie et Médecine nucléaire.
Tome XLI I960.

ZIMMERMAN

Deux cas d'endocardite aspergillaire après pénicillinothérapie.
Arch. Path. I950, 50, 59I.

§c